

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2005-526798

(P2005-526798A)

(43) 公表日 平成17年9月8日(2005. 9. 8)

(51) Int. Cl. ⁷

F 1

テーマコード (参考)

C 0 7 D 215/38
A 6 1 K 31/427
A 6 1 K 31/47
A 6 1 K 31/4709
A 6 1 K 31/4725

C 0 7 D 215/38
A 6 1 K 31/427
A 6 1 K 31/47
A 6 1 K 31/4709
A 6 1 K 31/4725

4 C 0 3 1
4 C 0 3 4
4 C 0 6 3
4 C 0 8 6

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 81 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2003-578333 (P2003-578333)
(86) (22) 出願日 平成15年3月21日 (2003. 3. 21)
(85) 翻訳文提出日 平成16年11月19日 (2004. 11. 19)
(86) 国際出願番号 PCT/GB2003/001302
(87) 国際公開番号 W02003/080578
(87) 国際公開日 平成15年10月2日 (2003. 10. 2)
(31) 優先権主張番号 0206876. 5
(32) 優先日 平成14年3月22日 (2002. 3. 22)
(33) 優先権主張国 英国 (GB)

(71) 出願人 390035482
メルク シャープ エンド ドーム リミ
テッド
イギリス国、ハートフォードシャー、ホッ
ダスドン、ハートフォード ロード (番地
なし)
(74) 代理人 100062007
弁理士 川口 義雄
(74) 代理人 100113332
弁理士 一入 章夫
(74) 代理人 100114188
弁理士 小野 誠
(74) 代理人 100103920
弁理士 大崎 勝真

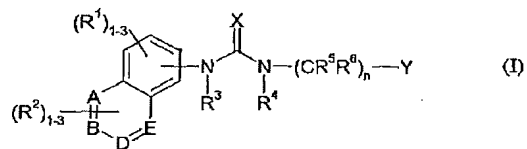
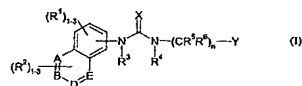
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 疼痛を治療するためのVR-1 受容体修飾因子としてのヘテロ芳香族尿素誘導体

(57) 【要約】

本発明は、疼痛および／または炎症が顕著である状態または疾患を治療するためのVR-1 アンタゴニストとしての式 (I) の化合物；それらの医薬適合性の塩およびN-酸化物 (式中、A、B、DおよびEは1つ以上がNであるという条件でCもしくはNであり、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵ およびR⁶ は単純な置換基であり、n は0から3であり、かつy はアリール、ヘテロアリール、カルボシクリルもしくは融合カルボシクリル基である)；医薬の製造へのその使用、それらを含有する医薬組成物およびそれらを用いる治療方法を提供する。

【化 1 4】

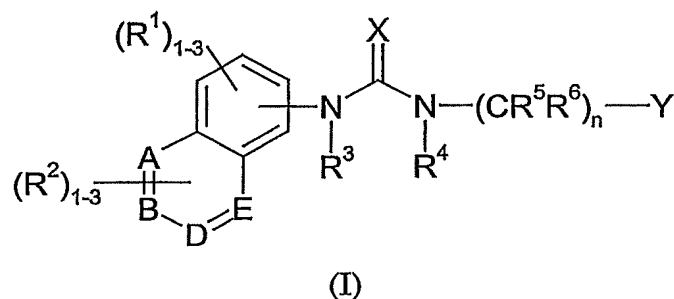


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) :

【化 1】



10

(式中、

A、B、DおよびEは、1つ以上がNであるという条件で、各々CもしくはNであり；

R¹ および R² は、各々独立に、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、C₁ - 6 アルキル、C₂ - 6 アルケニル、C₂ - 6 アルキニル、ハロ C₁ - 6 アルキル、ヒドロキシ C₁ - 6 アルキル、C₁ - 6 アルコキシ、ハロ C₁ - 6 アルコキシ、ヒドロキシ C₁ - 6 アルコキシ、C₃ - 7 シクロアルキル、C₃ - 5 シクロアルキル C₁ - 4 アルキル、NR⁷ R⁸、カルボキシ、エステル化カルボキシ、(NR⁷ R⁸、カルボキシおよびエステル化カルボキシから選択される基で置換されている) C₁ - 6 アルキル、または (NR⁷ R⁸、カルボキシおよびエステル化カルボキシから選択される基で置換されている) C₁ - 6 アルコキシであり；

20

R³ および R⁴ は、各々独立に、水素、C₁ - 6 アルキル、C₂ - 6 アルケニルまたは C₂ - 6 アルキニルであり；

R⁵ および R⁶ は、各々の出現時に、独立に、水素、C₁ - 6 アルキル、C₂ - 6 アルケニル、C₂ - 6 アルキニル、C₁ - 6 アルコキシ、C₁ - 6 アシルオキシ、カルボキシ、エステル化カルボキシ、CONR⁷ R⁸、SO₂ R⁷、SO₂ NR⁷ R⁸、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、または (ヒドロキシ、C₁ - 6 アルコキシ、C₁ - 6 アシルオキシ、カルボキシ、エステル化カルボキシ、NR⁷ R⁸、CONR⁷ R⁸、SR⁷、SO₂ R⁷、SO₂ NR⁷ R⁸、アリール、ヘテロアリールおよびヘテロシクリルから選択される基で置換されている) C₁ - 6 アルキルであり；

30

あるいは、R⁵ および R⁶ 並びにそれらが結合する炭素原子は一緒に3から6炭素原子の炭素環を形成し；

R⁷ および R⁸ は、各々の出現時に、独立に、水素、C₁ - 6 アルキル、C₂ - 6 アルケニル、C₂ - 6 アルキニル、C₃ - 7 シクロアルキルまたはフルオロ C₁ - 6 アルキルであり；

あるいは、R⁷ および R⁸ 並びにそれらが結合する窒素原子は一緒に、ヒドロキシもしくは C₁ - 4 アルコキシから選択される1つもしくは2つの基で場合により置換されている、4から7環原子のヘテロ脂環式環を形成し、該環は前記環原子の1つとして酸素もしくはイオウ原子、基 S (O) もしくは S (O)₂、または NH もしくは NR^a 部分の一部となる第2窒素原子を場合により含むことができ、ここで、R^a はヒドロキシもしくは C₁ - 4 アルコキシで場合により置換されている C₁ - 4 アルキルであり；

40

Xは酸素もしくはイオウ原子または基 = N C N であり；

Yはアリール、ヘテロアリール、カルボシクリルまたは融合カルボシクリル基であり；
並びに

n は 0 または 1 から 3 の整数のいずれかである)

の化合物、またはそれらの医薬適合性の塩、N-酸化物もしくはプロドラッグ。

【請求項 2】

50

XがOである、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

R³ および R⁴ が水素である、請求項1または2に記載の化合物。

【請求項4】

Bが窒素であり、かつA、DおよびEが炭素である請求項1、2または3に記載の化合物。

【請求項5】

Yが非置換フェニルもしくはナフチル並びに（ハロゲン、C₁ - 4 アルキル、C₁ - 4 アルコキシ、ハロC₁ - 4 アルキル、ハロC₁ - 4 アルコキシ、フェニル、シアノ、ニトロ、ピラゾリル、ジ（C₁ - 6 アルキル）アミノ、フェノキシ、-OCH₂O-およびC₁ - 6 アルキルカルボニルから選択される1つもしくは2つの置換基で置換されている）フェニルもしくはナフチルから選択されるアリール基；またはピリジル、チアゾリル、イソキサゾリル、オキサジアゾリルおよびピラゾリルから選択され、各々がC₁ - 4 アルキル、C₁ - 4 アルコキシ、ハロC₁ - 4 アルキル、ハロC₁ - 4 アルコキシ、非置換ヘテロアリールまたは（C₁ - 6 アルキルもしくはハロゲンで置換されていてもよい）フェニルから選択される1つもしくは2つの置換基で場合により置換されているヘテロアリール基；または非置換であるか、もしくはフェニル環で置換されているC₅ - 7 シクロアルキル基であるカルボシクリル基；またはフェニル環に融合するC₅ - 7 シクロアルキル基である融合カルボシクリル基である、請求項1から4のいずれかに記載の化合物。

10

【請求項6】

R⁵ および R⁶ が、各々独立に、水素原子またはC₁ - 4 アルキルもしくはフェニル基を表す、請求項1から5のいずれかに記載の化合物。

20

【請求項7】

請求項1から6のいずれかに記載の化合物またはそれらの医薬適合性の塩もしくはN-酸化物を含有する医薬組成物。

【請求項8】

ヒトまたは動物身体の治療による処置方法に用いるための、請求項1から6のいずれか1項に記載の化合物またはそれらの医薬適合性の塩もしくはN-酸化物。

【請求項9】

疼痛および／または炎症が顕著である疾患および状態を治療するための医薬の製造に用いるための、請求項1から6のいずれか1項に記載の化合物またはそれらの医薬適合性の塩もしくはN-酸化物の使用。

30

【請求項10】

疼痛および／または炎症が顕著である疾患または状態を患う被験体の治療方法であって、該被験体に治療上有効な量の請求項1に記載の化合物またはそれらの医薬適合性の塩もしくはN-酸化物を投与することを含む、方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、治療用化合物として、特に、疼痛およびバニロイド-1受容体（VR-1）の機能の修飾によって緩和される他の状態の治療において有用である、ヘテロ芳香族尿素並びにそれらの医薬適合性の塩およびプロドラッグに関する。

40

【背景技術】

【0002】

トウガラシの薬理学的に活性の成分は、しばしば、フェノール性アミドカプサイシンであるものと認識されている。カプサイシンの粘膜への適用は、または皮内に注射したときは、ヒトにおいて激しい火傷様の疼痛を生じる。鎮痛剤としてのカプサイシンの局所投与の有益効果も十分に証明されている。しかしながら、カプサイシンに対するこれらの応答に介在する基本的な分子薬理学の理解の発展はより最近である。

【0003】

50

パニロイドVR1受容体と呼ばれるカプサイシンの受容体はCaterinaおよびその同僚によってUCSFで1997年にクローン化された(Nature, 398:816, 1997)。VR1受容体は、皮膚、内臓、末梢組織および脊髄を神経支配する感覚神経で見出されるカチオンチャンネルである。VR1の活性化は感覚線維において活動電位を誘起し、これが最終的に疼痛の感覚を生じる。重要なことには、VR1受容体はカプサイシンだけではなく酸性pHおよび侵害熱刺激によっても活性化され、したがって、有痛性刺激の多様式集積装置であるものと思われる。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0004】

プロトタイプVR1アンタゴニストはカプサゼピンである(Walpoleら., J. Med. Chem., 37:1942, 1994)。これはVR1に対するマイクロモル親和性を有するだけであり、その作用は非特異的である。マイクロモル以下のアンタゴニストの新規シリーズも近年報告されている(Leeら, Bioorg. Med. Chem., 9:1713, 2001)が、これらの報告はイン・ビボ効力の証拠を提示していない。より親和性の高いアンタゴニストが「超強力」アゴニストであるレシニフェラトキシンから誘導されている。ヨード・レシニフェラトキシン(Wahlら., Mol. Pharmacol., 59:9, 2001)はVR1のナノモルアンタゴニストであるが、経口医薬に適する特性を有していない。この最後は、Garcia-Martinezによって記載されるマイクロモル・ペプチド・アンタゴニストにも当てはまる(Proc. Natl. Acad. Sci., USA, 99:2374, 2002)。もっとも最近の国際(PCT)特許公報WO 02/08221はVR1アンタゴニストの新規シリーズを記載しており、これは多くの動物モデルにおいて効力を示すものと述べられている。我々は、ここで、VR1修飾因子の別の新規シリーズを説明する。これらは主としてVR1アンタゴニストを含むが、VR1部分的アンタゴニストおよびVR1部分的アゴニストを包含する。そのような化合物は疼痛の動物モデルにおいて有効であることが示されている。

【0005】

構造的に関連する化合物がEP-A-0418071、WO-A-9104027、WO-A-9324458、US-A-5596001およびUS-A-5362818(これらは全てPfizer Inc.の名義である)、Aventis Pharmaceutical Products Inc.名義のWO-A-0064888およびWO-A-0064876並びにThe Regents of the University of California名義のWO-A-9406280に開示されている。開示されている化合物のいずれも疼痛を治療するためのものではない。

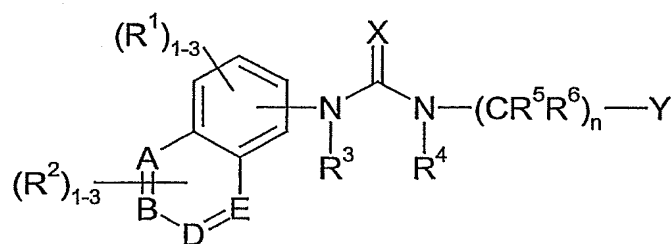
【課題を解決するための手段】

【0006】

本発明は式(I)の化合物：

【0007】

【化2】



(I)

(式中、

10

20

30

40

50

A、B、DおよびEは、1つ以上がNであるという条件で、各々CもしくはNであり；
 R^1 および R^2 は、各々独立に、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、 $C_1 - 6$ アルキル、 $C_2 - 6$ アルケニル、 $C_2 - 6$ アルキニル、ハロ $C_1 - 6$ アルキル、ヒドロキシ $C_1 - 6$ アルキル、 $C_1 - 6$ アルコキシ、ハロ $C_1 - 6$ アルコキシ、ヒドロキシ $C_1 - 6$ アルコキシ、 $C_3 - 7$ シクロアルキル、 $C_3 - 5$ シクロアルキル $C_1 - 4$ アルキル、 $NR^7 R^8$ 、カルボキシ、エステル化カルボキシ、($NR^7 R^8$ 、カルボキシおよびエステル化カルボキシから選択される基で置換されている) $C_1 - 6$ アルキル、または ($NR^7 R^8$ 、カルボキシおよびエステル化カルボキシから選択される基で置換されている) $C_1 - 6$ アルコキシであり；

R^3 および R^4 は、各々独立に、水素、 $C_1 - 6$ アルキル、 $C_2 - 6$ アルケニルまたは $C_2 - 6$ アルキニルであり； 10

R^5 および R^6 は、各々の出現時に、独立に、水素、 $C_1 - 6$ アルキル、 $C_2 - 6$ アルケニル、 $C_2 - 6$ アルキニル、 $C_1 - 6$ アルコキシ、 $C_1 - 6$ アシルオキシ、カルボキシ、エステル化カルボキシ、 $CONR^7 R^8$ 、 $SO_2 R^7$ 、 $SO_2 NR^7 R^8$ 、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、または (ヒドロキシ、 $C_1 - 6$ アルコキシ、 $C_1 - 6$ アシルオキシ、カルボキシ、エステル化カルボキシ、 $NR^7 R^8$ 、 $CONR^7 R^8$ 、 SR^7 、 $SO_2 R^7$ 、 $SO_2 NR^7 R^8$ 、アリール、ヘテロアリールおよびヘテロシクリルから選択される基で置換されている) $C_1 - 6$ アルキルであり；

あるいは、 R^5 および R^6 並びにそれらが結合する炭素原子と一緒に3から6炭素原子の炭素環を形成し；

R^7 および R^8 は、各々の出現時に、独立に、水素、 $C_1 - 6$ アルキル、 $C_2 - 6$ アルケニル、 $C_2 - 6$ アルキニル、 $C_3 - 7$ シクロアルキルまたはフルオロ $C_1 - 6$ アルキルであり；

あるいは、 R^7 および R^8 並びにそれらが結合する窒素原子と一緒に、ヒドロキシもしくは $C_1 - 4$ アルコキシから選択される1つもしくは2つの基で場合により置換されている、4から7環原子のヘテロ脂環式環を形成し、該環は前記環原子の1つとして酸素もしくはイオウ原子、基S(O)もしくは $S(O)_2$ 、またはNHもしくは NR^a 部分の一部となる第2窒素原子を場合により含むことができ、ここで、 R^a はヒドロキシもしくは $C_1 - 4$ アルコキシで場合により置換されている $C_1 - 4$ アルキルであり；

Xは酸素もしくはイオウ原子または基= NCN であり； 30

Yはアリール、ヘテロアリール、カルボシクリルまたは融合カルボシクリル基であり；
 並びに

nは0または1から3の整数のいずれかである)

またはそれらの医薬適合性の塩、N-酸化物もしくはプロドラッグを提供する。

【発明を実施するための最良の形態】

【0008】

R^1 は、好ましい実施態様として、存在しなくてもよく、または1つもしくは2つの R^1 基が存在していてもよい。したがって、 R^1 は、好ましくは、ハロゲン、ハロ $C_1 - 6$ アルキルおよび $C_1 - 6$ アルコキシ、例えば、フッ素、塩素、トリフルオロメチルおよびメトキシから独立に選択される。 40

【0009】

式(I)の化合物の好ましいクラスは、 R^1 が水素もしくはハロゲン原子、または $C_1 - 6$ アルキルおよび $C_1 - 6$ アルコキシから選択される基であるものである。

【0010】

より好ましくは、式(I)の化合物の好ましいクラスは、 R^1 が水素もしくはハロゲン原子、特に水素もしくはフッ素原子、とりわけ水素原子であるものである。

【0011】

R^1 が水素以外である場合、好ましくは、存在する R^1 置換基はただ1つである。

【0012】

一般には、 R^2 は存在しないか、または1つもしくは2つの R^2 基が存在する。したが 50

って、 R^2 は、好ましくは、 $C_1 - 6$ アルコキシ、ハロゲン、ジ ($C_1 - 6$ アルキル) アミノ、 $C_1 - 6$ アルキル、ヒドロキシ、 $C_1 - 6$ アルコシカルボニル、カルボキシ、アミノ、ハロ $C_1 - 6$ アルキル、ヒドロキシ $C_1 - 6$ アルキルおよびアミノ $C_1 - 6$ アルキルから独立に選択される。より好ましくは、 R^2 はハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、アミノ、 $C_1 - 3$ アルコキシ、ジ ($C_1 - 3$ アルキル) アミノ、 $C_1 - 3$ アルキル、 $C_1 - 3$ アルコシカルボニル、ハロ $C_1 - 3$ アルキル、ヒドロキシ $C_1 - 3$ アルキルおよびアミノ $C_1 - 3$ アルキルから独立に選択される。 R^2 は、特に、メトキシ、メチル、エチル、塩素、ジメチルアミノ、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、メトキシカルボニル、カルボキシ、アミノ、ヒドロキシメチルおよびアミノエチルから独立に選択される。

【0013】

10

式 (I) の化合物の別の好ましいクラスは、 R^2 が水素もしくはハロゲン原子、または $C_1 - 6$ アルキル、ハロ $C_1 - 6$ アルキル、 $C_1 - 6$ アルコキシ、 $NR^7 R^8$ 、 $NR^7 R^8$ で置換されている $C_1 - 6$ アルキル、および $NR^7 R^8$ で置換されている $C_1 - 6$ アルコキシから選択される基であるものであり、ここで、 R^7 および R^8 は、各々独立に、好ましくは、水素原子もしくは $C_1 - 4$ アルキル基を表す。

【0014】

式 (I) の化合物のさらなる好ましいクラスは、 R^2 が水素もしくはハロゲン原子、または $C_1 - 4$ アルキル、 $C_1 - 4$ アルコキシおよび $NR^7 R^8$ から選択される基であるものであり、ここで、 R^7 および R^8 は、各々独立に、好ましくは、水素原子もしくは $C_1 - 4$ アルキル基を表す。

20

【0015】

とりわけ、 R^2 は、好ましくは、水素もしくは塩素原子、またはメチル、メトキシおよびジメチルアミノから選択される基を表す。最も好ましくは、 R^2 は水素原子である。

【0016】

R^2 が水素以外である場合、好ましくは、存在する R^2 置換基はただ1つである。

【0017】

したがって、本発明の範囲に含まれるキノリン、イソキノリンおよびシンノリン部分には、イソキノリン-5-イル、イソキノリン-8-イル、キノリン-5-イル、2-オキシドイソキノリン-5-イル、3-メトキシイソキノリン-8-イル、シンノリン-5-イル、3-メチルイソキノリン-5-イル、1-クロロイソキノリン-5-イル、1-ジメチルアミノイソキノリン-5-イル、3-メチルイソキノリン-8-イル、3-クロロイソキノリン-5-イル、3-メチルシンノリン-5-イル、8-フルオロイソキノリン-5-イル、1-ヒドロキシイソキノリン-5-イル、3-トリフルオロメチルイソキノリン-5-イル、1-クロロ-3-エチルイソキノリン-5-イル、1-メチルイソキノリン-5-イル、6, 8-ジフルオロ-3-メチルイソキノリン-5-イル、7-トリフルオロメチル-3-メチルイソキノリン-5-イル、3-メチル-8-フルオロイソキノリン-5-イル、3-メチル-6-フルオロイソキノリン-5-イル、7-メトキシイソキノリン-5-イル、1, 3-ジメチルイソキノリン-5-イル、3-メチル-7-クロロイソキノリン-5-イル、7-クロロイソキノリン-5-イル、6-フルオロイソキノリン-5-イル、7-フルオロイソキノリン-5-イル、4-メチルイソキノリン-5-イル、8-トリフルオロメチルイソキノリン-5-イル、6-トリフルオロメチルイソキノリン-5-イル、7-トリフルオロメチルイソキノリン-5-イル、1-メチル-6-フルオロイソキノリン-5-イル、1-クロロイソキノリン-5-イル、1-メトキシカルボニルイソキノリン-5-イル、1-カルボキシイソキノリン-5-イル、1-アミノイソキノリン-5-イル、1-ヒドロキシメチルイソキノリン-5-イル、3-メトキシカルボニルイソキノリン-5-イル、3-カルボキシイソキノリン-5-イル、3-ジメチルアミノイソキノリン-5-イル、3-(2-アミノエチル) イソキノリン-5-イルおよび8-メトキシイソキノリン-5-イルが含まれる。

30

40

【0018】

式 (I) の化合物のさらなる好ましいクラスは、 R^3 が水素原子または $C_1 - 4$ アルキ

50

ル基、特に、水素原子またはメチル基、とりわけ、水素原子であるものである。

【0019】

式(I)の化合物のさらなるより好ましいクラスは、 R^4 が水素原子または C_{1-4} アルキル基、特に、水素原子またはメチル基、とりわけ、水素原子であるものである。

【0020】

式(I)の化合物の別の好ましいクラスは、 R^5 および R^6 が、各々独立に、水素原子または C_{1-6} アルキル、(ヒドロキシ、 C_{1-6} アシルオキシ、カルボキシ、エステル化カルボキシ、 NR^7R^8 およびヘテロシクリルから選択される基で置換されている) C_{1-6} アルキル、もしくはアリール基から選択される基を表すものである。

【0021】

とりわけ、式(I)の化合物の好ましいクラスは、 R^5 および R^6 が、各々独立に、水素原子または C_{1-4} アルキルもしくはフェニル基、特に、水素原子またはメチル基、とりわけ、水素原子であるものである。

【0022】

したがって、 $-(CR^5R^6)_n-$ は、結合、 $-CH_2-$ 、 $-(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-CH(CH_2CH_2CH_2)-$ 、 $-CH(CH_2COOCH_2CH_3)-$ を表し得る。

【0023】

式(I)の化合物のさらなる好ましいクラスは、Xが酸素原子であるものである。Xはイオウまたは酸素であり得る。

【0024】

式(I)の化合物のさらなる好ましいクラスは、Yが非置換フェニルもしくはナフチル並びに(ハロゲン、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、ハロ C_{1-4} アルキル、ハロ C_{1-4} アルコキシ、フェニル、シアノ、ニトロ、ピラゾリル、ジ(C_{1-6} アルキル)アミノ、フェノキシ、 $-OCH_2O-$ および C_{1-6} アルキルカルボニルから選択される1つもしくは2つの置換基で置換されている)フェニルもしくはナフチルから選択されるアリール基；またはピリジル、チアゾリル、イソキサゾリル、オキサジアゾリルおよびピラゾリルから選択され、各々が C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、ハロ C_{1-4} アルキル、ハロ C_{1-4} アルコキシ、非置換ヘテロアリールまたは(C_{1-6} アルキルもしくはハロゲンで置換されていてもよい)フェニルから選択される1つもしくは2つの置換基で場合により置換されているヘテロアリール基；または非置換であるか、もしくはフェニル環で置換されている C_{5-7} シクロアルキル基であるカルボシクリル基；またはフェニル環に融合する C_{5-7} シクロアルキル基である融合カルボシクリル基であるものである。

【0025】

式(I)の化合物のさらなるより好ましいクラスは、Yが非置換フェニルおよび(ハロゲン、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、ハロ C_{1-4} アルキル、ハロ C_{1-4} アルコキシ、フェニルおよびピラゾリルから選択される1つもしくは2つの置換基で置換されている)フェニルから選択されるアリール基；またはピリジル、チアゾリル、イソキサゾリル、オキサジアゾリルおよびピラゾリルから選択され、各々が C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、ハロ C_{1-4} アルキル、ハロ C_{1-4} アルコキシ、フェニルから選択される1つもしくは2つの置換基で場合により置換されているヘテロアリール基；または非置換であるか、もしくはフェニル環で置換されている C_{5-7} シクロアルキル基であるカルボシクリル基；またはフェニル環に融合した C_{5-7} シクロアルキル基である融合カルボシクリル基であるものである。

【0026】

したがって、Yはフェニル、ビフェン-4-イル、ビフェン-3-イル、1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル、4-クロロフェニル、3,5-ジ(トリフルオロメチル)フェニル、3,4-ジメチルフェニル、4-tertブチルフェニル、3-tertブチルフェニル、3-トリフルオロメチルフェニル、4-トリフルオロメチルフェ

10

20

30

40

50

ニル、3-フルオロ-4-トリフルオロメチルフェニル、2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル、4-フェニルシクロヘキシル、6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ[a][7]アヌレン-6-イル、6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ[a][7]アヌレン-7-イル、3-トリフルオロメチルピリジン-6-イル、4-tertブチルピリジン-6-イル、2-tertブチルピリジン-5-イル、2-tertブチルピリジン-4-イル、2-tertブチルピリジン-6-イル、2-トリフルオロメチルピリジン-5-イル、2-(ピラゾル-1-イル)フェニル、4-(ピラゾル-1-イル)フェニル、2-フェニルチアゾル-5-イル、2-(チオフェン-2-イル)チアゾル-3-イル、3-フェニルチアゾル-2-イル、5-フェニルイソキサゾル-3-イル、3-フェニルイソキサゾル-5-イル、3-フェニルオキサジアゾル-5-イル、2-ベンジルチアゾル-4-イル、1-(2-メチルフェニル)ピラゾル-4-イル、シクロヘキシル、ナフタレン-2-イル、4-シアノフェニル、4-ニトロフェニル、4-ジメチルアミノフェニル、4-フェノキシフェニル、1,3-ベンゾジオキソル-5-イル、4-メチルカルボニルフェニル、イソキノリン-6-イル、4-(モルホリン-4-イルメチル)フェニルおよび2-(2-モルホリン-4-イルエトキシ)フェニルであり得る。

10

【0027】

式(I)の化合物の別の好ましいクラスは、A、B、DおよびEのうちの1つが窒素原子であり、かつ他の3つのが炭素原子であるか、またはAおよびBが窒素原子であり、かつDおよびEが炭素原子であるものである。

20

【0028】

基 R^2 がA、B、DおよびEで表される利用可能な炭素原子のいずれにも結合することは理解される。

【0029】

存在するのであれば、 R^7 は、好ましくは、水素原子もしくは C_{1-4} アルキル基であり、 R^8 は、好ましくは、水素原子もしくは C_{1-4} アルキル基であり、または基 NR^7 。 R^8 はアゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニルまたは(ヒドロキシもしくは C_{1-4} アルコキシで場合により置換されている C_{1-4} アルキルによって窒素原子で置換されている)ピペラジニル基から選択されるヘテロ脂環式環を表す。より好ましくは、基 NR^7 、 R^8 は $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-NHCH_2CH_3$ 、 $-N(CH_2CH_3)_2$ および $-N(CH_3)_2$ から選択される基、とりわけ、 $-N(CH_3)_2$ を表す。

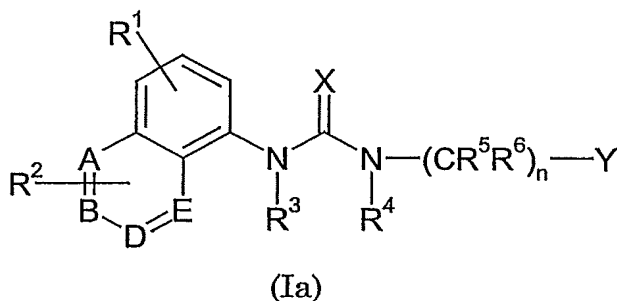
30

【0030】

本発明の化合物の好ましいクラスの1つは式(Ia)のもの並びにそれらの医薬適合性の塩、N-酸化物およびプロドラッグである：

【0031】

【化3】



40

【0032】

式(Ia)を参照して、好ましくは、Eは炭素原子である。Eが炭素原子であり、A、BおよびDのうちの1つが窒素原子で、かつ他のものが炭素原子であるか、またはAおよ

50

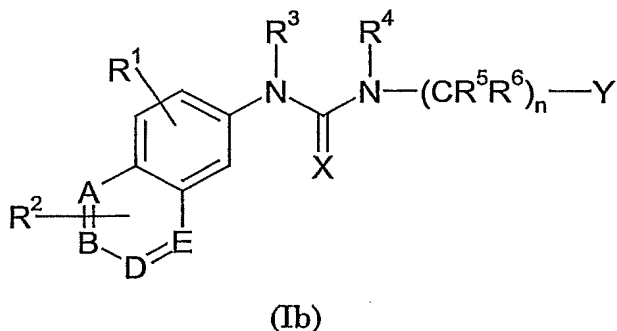
び B が窒素原子であり、かつ D および E が炭素原子である式 (I a) の化合物も好ましい。

【0033】

本発明の化合物の別の好ましいクラスは、式 (I b) のもの並びにそれらの医薬適合性の塩、N-酸化物およびプロドラッグである：

【0034】

【化4】



10

【0035】

式 (I b) を参照して、好ましくは、E は炭素原子である。E が炭素原子であり、A、B および D のうちの 1 つが窒素原子で、かつ他のものが炭素原子であるか、または A および B が窒素原子であり、かつ D および E が炭素原子である式 (I b) の化合物も好ましい。式 (I b) の化合物を参照して、好ましくは、A は窒素原子であり、かつ B、D および E は炭素原子である。

20

【0036】

式 (I)、式 (I a) もしくは式 (I b) またはいかなる置換基においても、いずれの変数であっても 2 つ以上現れるとき、各々の出現時のその定義は全ての他の出現時のその定義とは無関係である。

【0037】

ここで用いられる場合、基または基の一部としての「アルキル」または「アルコキシ」という用語はその基が直鎖または分岐鎖であることを意味する。適切なアルキル基の例には、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、n-ブチル、s-ブチルおよびt-ブチルが含まれる。適切なアルコキシ基の例には、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、i-プロポキシ、n-ブトキシ、s-ブトキシおよびt-ブトキシが含まれる。

30

【0038】

ここで用いられる場合、「ヒドロキシ C₁₋₆ アルキル」という用語は、1 個以上（特に 1 から 3 個、とりわけ 1 個）の水素原子がヒドロキシ基で置換されている C₁₋₆ アルキル基を意味する。特に好ましいのはヒドロキシ C₁₋₃ アルキル基、例えば、CH₂OH、CH₂CH₂OH、CH(CH₃)OH または C(CH₃)₂OH、とりわけ、CH₂OH である。

40

【0039】

ここで用いられる場合、「ハロ C₁₋₆ アルキル」および「ハロ C₁₋₆ アルコキシ」という用語は、1 個以上（特に、1 から 3 個）の水素原子がハロゲン原子、特に、フッ素または塩素原子で置換されている C₁₋₆ アルキルまたは C₁₋₆ アルコキシ基を意味する。好ましいものはフルオロ C₁₋₆ アルキルおよびフルオロ C₁₋₆ アルコキシ基、特に、フルオロ C₁₋₃ アルキルおよびフルオロ C₁₋₃ アルコキシ基、例えば、CF₃、CH₂CH₂F、CH₂CHF₂、CH₂CF₃、OCF₃、OCH₂CH₂F、OCH₂CHF₂ または OCH₂CF₃、とりわけ、CF₃、OCF₃ および OCH₂CF₃ である。

【0040】

50

ここで言及されるシクロアルキル基は、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルまたはシクロヘキシルを表し得る。適切な $C_3 - 7$ シクロアルキル $C_1 - 4$ アルキル基には、例えば、シクロプロピルメチルおよびシクロヘキシルメチルが含まれる。

【0041】

同様に、ここで言及されるシクロアルコキシ基は、例えば、シクロプロポキシまたはシクロブトキシを表し得る。

【0042】

ここで用いられる場合、基または基の一部としての「アルケニル」および「アルキニル」という用語はその基が直鎖または分岐鎖であることを意味する。適切なアルケニル基の例には、ビニルおよびアリルが含まれる。適切なアルキニル基はアセチレンまたはプロパルギルである。

10

【0043】

ここで用いられる場合、「ハロゲン」という用語はフッ素、塩素、臭素およびヨウ素を意味する。もっとも適切なハロゲンはフッ素および塩素であり、他に述べられていない場合、フッ素が好ましい。

【0044】

ここで用いられる場合、基または基の一部としての「カルボキシ」という用語は CO_2H を表す。

【0045】

ここで用いられる場合、「エステル化カルボキシ」という用語は、それらの酸素原子を介してカルボニル($C=O$)基に結合し、それにより $C_1 - 6$ アルコキシカルボニルまたはハロ $C_1 - 6$ アルコキシカルボニル基を形成する $C_1 - 6$ アルコキシまたはハロ $C_1 - 6$ アルコキシ基を表す。そのようなエステル化カルボキシ基の適切な例には、例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニルおよびtert-ブトキシカルボニルが含まれる。

20

【0046】

ここで用いられる場合、「アシルオキシ」という用語は、カルボニル($C=O$)に結合し、それによりカルボニル($C=O$)基を介して酸素原子に結合する $C_1 - 6$ アルコイルまたはハロ $C_1 - 6$ アルカノイル基を形成する $C_1 - 6$ アルキルまたはハロ $C_1 - 6$ アルキル基を表す。そのようなエステル化カルボキシ基の適切な例には、例えば、アセトキシ、プロピオニルオキシ、イソプロピオニルオキシおよびトリフルオロアセトキシが含まれる。

30

【0047】

ここで用いられる場合、基または基の一部としての「アリール」という用語は芳香族基、例えば、フェニル、ビフェニルまたはナフチルを意味し、ここで、該フェニル、ビフェニルまたはナフチル基は、ハロゲン、ヒドロキシ、 $C_1 - 6$ アルキル、 $C_1 - 6$ アルコキシ、ハロ $C_1 - 6$ アルキル、ハロ $C_1 - 6$ アルコキシ、 NR^7R^8 、ベンジル、 NO_2 、シアノ、 SR^b 、 SOR^b 、 SO_2R^b 、 COR^b 、 CO_2R^b 、 $CONR^bR^c$ 、 $C_2 - 6$ アルケニル、 $C_2 - 6$ アルキニル、 $C_1 - 4$ アルコキシ $C_1 - 4$ アルキル、 $-O(C_2H_5)_mO-$ 、またはフラニル、ピロリル、チエニル、ピラゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、ピリジルもしくは(ハロゲン、ハロ $C_1 - 6$ アルキルおよびハロ $C_1 - 6$ アルコキシから選択される基で置換されている)ピリジルから選択されるヘテロ芳香族基から独立に選択される1つ、2つもしくは3つの基で場合により置換されていてもよい(ここで、 R^b および R^c は、各々独立に、水素、 $C_1 - 4$ アルキル、 $C_3 - 5$ シクロアルキルもしくはフルオロ $C_1 - 4$ アルキルを表すか、または R^b および R^c は、それらが結合する窒素原子と共に、ピペリジン、ピペラジンもしくはモルホリンを形成し、かつmは1もしくは2である)。

40

【0048】

ここで用いられる場合、基または基の一部としての「アリール」という用語は芳香族基

50

、例えば、フェニル、ビフェニルまたはナフチルを意味し、ここで、該フェニル、ビフェニルまたはナフチル基は、ハロゲン、ヒドロキシ、 $C_1 - 6$ アルキル、 $C_1 - 6$ アルコキシ、ハロ $C_1 - 6$ アルキル、ハロ $C_1 - 6$ アルコキシ、 $NR^7 R^8$ 、ベンジル、 NO_2 、シアノ、 SR^b 、 SOR^b 、 $SO_2 R^b$ 、 COR^b 、 $CO_2 R^b$ 、 $CONR^b R^c$ 、 $C_2 - 6$ アルケニル、 $C_2 - 6$ アルキニル、 $C_1 - 4$ アルコキシ $C_1 - 4$ アルキル、 $-O(CH_2)_m O-$ 、またはフラニル、ピロリル、チエニル、ピラゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、ピリジルもしくは（ハロゲン、ハロ $C_1 - 6$ アルキルおよびハロ $C_1 - 6$ アルコキシから選択される基で置換されている）ピリジルから選択されるヘテロ芳香族基から独立に選択される1つ、2つもしくは3つの基で場合により置換されていてもよい（ここで、 R^b および R^c は、各々独立に、水素、 $C_1 - 4$ アルキル、 $C_3 - 5$ シクロアルキルもしくはフルオロ $C_1 - 4$ アルキルを表し、かつ m は1もしくは2である）。

10

【0049】

好ましくは、該フェニル、ビフェニルまたはナフチル基は1つもしくは2つの置換基、特に、0または1つで場合により置換されている。特に好ましい置換基には、フッ素、塩素、 $C_1 - 4$ アルキル（特に、メチルもしくはtert-ブチル）、 $C_1 - 4$ アルコキシ（特に、メトキシ）、トリフルオロメチルまたはトリフルオロメトキシが含まれる。

【0050】

ここで用いられる場合、基または基の一部としての「ヘテロアリアル」という用語は、1から4個の窒素原子もしくは酸素原子もしくはイオウ原子またはそれらの組合せを含む5もしくは6員の単環式ヘテロ芳香族基、あるいは1から4個の窒素原子もしくは酸素原子もしくはイオウ原子またはそれらの組合せを含む8から10員の二環式ヘテロ芳香族基を意味する。適切な例には、ピロリル、フラニル、チエニル、ピリジル、ピラゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、トリアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアジニル、テトラゾリル、インドリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾキサゾリル、ベンズチアゾリル、ベンズイソチアゾリル、キノリニル、イソキノリニルおよびシノリニルが含まれ、ここで、該ヘテロ芳香族基は、ハロゲン、ヒドロキシ、 $C_1 - 6$ アルキル、 $C_1 - 6$ アルコキシ、ハロ $C_1 - 6$ アルキル、ハロ $C_1 - 6$ アルコキシ、 $NR^7 R^8$ 、フェニル、（ハロゲン、ハロ $C_1 - 6$ アルキルおよびハロ $C_1 - 6$ アルコキシから選択される基で置換されている）フェニル、ベンジル、 NO_2 、シアノ、 SR^b 、 SOR^b 、 $SO_2 R^b$ 、 COR^b 、 $CO_2 R^b$ 、 $CONR^b R^c$ 、 $C_2 - 6$ アルケニル、 $C_2 - 6$ アルキニル、 $C_1 - 4$ アルコキシ $C_1 - 4$ アルキル、 $-O(CH_2)_m O-$ 、またはフラニル、ピロリル、チエニル、ピラゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、ピリジルもしくは（ハロゲン、ハロ $C_1 - 6$ アルキルおよびハロ $C_1 - 6$ アルコキシから選択される基で置換されている）ピリジルから選択されるさらなるヘテロ芳香族基から独立に選択される1つ、2つもしくは3つの基で場合により置換されていてもよい（ここで、 R^b 、 R^c および m は前に定義される通りである）。

20

30

【0051】

好ましくは、該ヘテロ芳香族基は1つもしくは2つの置換基、特に、0もしくは1つで場合により置換されている。特に好ましい置換基には、 $C_1 - 4$ アルキル（特に、メチルもしくはtert-ブチル）、 $C_1 - 4$ アルコキシ（特に、メトキシ）、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、フェニル、（ハロゲン（特に、フッ素）および $C_1 - 4$ アルキル（特に、メチル）で置換されている）フェニル、ベンジル、またはチエニルが含まれる。

40

【0052】

ここで用いられる場合、基または基の一部としての「カルボシクリル」という用語は3から7員のシクロアルキル基、例えば、シクロブチル、シクロペンチルまたはシクロヘキシルを意味し、ここで、該シクロアルキル基は、ハロゲン、ヒドロキシ、 $C_1 - 6$ アルキ

50

ル、 $C_1 - 6$ アルコキシ、ハロ $C_1 - 6$ アルキル、ハロ $C_1 - 6$ アルコキシ、 $NR^7 R^8$ 、フェニル、（ハロゲン、ハロ $C_1 - 6$ アルキルおよびハロ $C_1 - 6$ アルコキシから選択される基で置換されている）フェニル、ベンジル、 NO_2 、シアノ、 $NR^b N^c$ 、 SR^b 、 SOR^b 、 $SO_2 R^b$ 、 COR^b 、 $CO_2 R^b$ 、 $CONR^b R^c$ 、 $C_2 - 6$ アルケニル、 $C_2 - 6$ アルキニル、 $C_1 - 4$ アルコキシ $C_1 - 4$ アルキル、 $-O(CH_2)_m O-$ 、またはフラニル、ピロリル、チエニル、ピラゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、ピリジルもしくは（ハロゲン、ハロ $C_1 - 6$ アルキルおよびハロ $C_1 - 6$ アルコキシから選択される基で置換されている）ピリジルから選択されるヘテロ芳香族基から独立に選択される1つ、2つもしくは3つの基で場合により置換されていてもよい（ここで、 R^b 、 R^c および m は前に定義される通りである）。 10

【0053】

好ましくは、該カルボシクリル基は1つもしくは2つの置換基、特に、0もしくは1つで場合により置換されている。特に好ましい置換基はフェニルである。

【0054】

ここで用いられる場合、基または基の一部としての「融合カルボシクリル」という用語は3から7員のシクロアルキル基、例えば、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、またはシクロヘプチルを意味し、ここで、該シクロアルキル基はここで定義されるアリールまたはヘテロアリール基に融合する。好ましくは、該融合カルボシクリル基は、シクロアルキル基の炭素原子を介してその分子の残部に結合する。好ましくは、該シクロアルキル基はフェニルまたはピリジル環に融合し、ここで、該フェニル環はハロゲン（特に、フッ素）およびフルオロ $C_1 - 4$ アルキル（特に、トリフルオロメチル）、フラニル、ピロリル、チエニル、ピラゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリルから選択される基で場合により置換され、該ピリジル環はハロゲン（特に、フッ素）およびフルオロ $C_1 - 4$ アルキル（特に、トリフルオロメチル）から選択される基で場合により置換される。好ましくは、該シクロアルキル基はフェニル環に融合する。 20

【0055】

本発明の格別の化合物には以下のものが含まれる：

N-ベンジルーN'-イソキノリン-5-イル尿素 30

N-(1, 1'-ビフェニル-4-イルメチル)-N'-イソキノリン-5-イル尿素

N-(1, 1'-ビフェニル-3-イルメチル)-N'-イソキノリン-5-イル尿素

N-イソキノリン-5-イル-N'-(3-フェニルプロピル)尿素；

N-イソキノリン-5-イル-N'-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イルメチル)尿素；

N-[2-(4-クロロフェニル)エチル]-N'-イソキノリン-5-イル尿素；

N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-N'-イソキノリン-5-イル尿素；

N-[3-(3, 4-ジメチルフェニル)プロピル]-N'-イソキノリン-5-イル尿素； 40

N-(4-tert-ブチルベンジル)-N'-イソキノリン-8-イル尿素；

N-(4-tert-ブチルベンジル)-N'-イソキノリン-5-イル尿素；

N-(4-terf-ブチルベンジル)-N'-キノリン-5-イル尿素；

N-(3-terf-ブチルベンジル)-N'-イソキノリン-5-イル尿素；

N-[2-(4-tert-ブチルフェニル)エチル]-N'-イソキノリン-5-イル尿素；

N-イソキノリン-5-イル-N'-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]尿素；

N-イソキノリン-5-イル-N'-[3-(トリフルオロメチル)ベンジル]尿素；

N-イソキノリン-5-イル-N'-{2-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル}尿素； 50

- N- (2-オキシドイソキノリン-5-イル) -N' - [4- (トリフルオロメチル) ベンジル] 尿素;
- N-イソキノリン-5-イル-N' - {2- [3- (トリフルオロメチル) フェニル] エチル} 尿素;
- N-イソキノリン-5-イル-N' - {3- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] プロピル} 尿素;
- N-イソキノリン-8-イル-N' - [4- (トリフルオロメチル) ベンジル] 尿素;
- N- [3-フルオロ-4- (トリフルオロメチル) ベンジル] -N' -イソキノリン-5-イル 尿素;
- N- [2-フルオロ-4- (トリフルオロメチル) ベンジル] -N' -イソキノリン-5-イル 尿素; 10
- N-イソキノリン-5-イル-N' - {3- [3- (トリフルオロメチル) フェニル] プロピル} 尿素;
- N-イソキノリン-5-イル-N' - [4- (トリフルオロメトキシ) ベンジル] 尿素;
- N- { [6- (4-フルオロフェニル) ピリジン-3-イル] メチル} -N' -イソキノリン-5-イル 尿素;
- N-イソキノリン-8-イル-N' - {3- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] プロピル} 尿素;
- N-キノリン-5-イル-N' - {3- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] プロピル} 尿素; 20
- N-イソキノリン-8-イル-N' - {3- [3- (トリフルオロメチル) フェニル] プロピル} 尿素;
- N-キノリン-5-イル-N' - {3- [3- (トリフルオロメチル) フェニル] プロピル} 尿素;
- N-イソキノリン-8-イル-N' - [4- (トリフルオロメトキシ) ベンジル] 尿素;
- N-キノリン-5-イル-N' - [4- (トリフルオロメトキシ) ベンジル] 尿素;
- N- (2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イルメチル) -N' -イソキノリン-5-イル 尿素;
- N-イソキノリン-5-イル-N' - (4-フェニルシクロヘキシル) 尿素;
- N-イソキノリン-5-イル-N' - (6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ [α] [7] アヌレン-6-イルメチル) 尿素; 30
- N-イソキノリン-5-イル-N' - (6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ [α] [7] アヌレン-7-イルメチル) 尿素;
- N-イソキノリン-5-イル-N' - { [5- (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル] メチル} 尿素;
- N- [(4-tert-ブチルピリジン-2-イル) メチル] -N' -イソキノリン-5-イル 尿素;
- N- [(6-tert-ブチルピリジン-3-イル) メチル] -N' -イソキノリン-5-イル 尿素;
- N- [(2-tert-ブチルピリジン-4-イル) メチル] -N' -イソキノリン-5-イル 尿素; 40
- N- [(6-tert-ブチルピリジン-2-イル) メチル] -N' -イソキノリン-5-イル 尿素;
- N-イソキノリン-5-イル-N' - { [6- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] メチル} 尿素;
- N-イソキノリン-5-イル-N' - {3- [6- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] プロピル} 尿素;
- N-イソキノリン-5-イル-N' - [3- (1H-ピラゾル-1-イル) ベンジル] 尿素;
- N-イソキノリン-5-イル-N' - [4- (1H-ピラゾル-1-イル) ベンジル] 尿 50

素；

N-イソキノリン-5-イル-N' - [(2-フェニル-1, 3-チアゾル-5-イル) メチル] 尿素；

N-イソキノリン-5-イル-N' - [(2-チエン-2-イル-1, 3-チアゾル-4-イル) メチル] 尿素；

N-イソキノリン-5-イル-N' - [(4-フェニル-1, 3-チアゾル-2-イル) メチル] 尿素；

N-イソキノリン-5-イル-N' - [(2-フェニル-1, 3-チアゾル-4-イル) メチル] 尿素；

N-イソキノリン-5-イル-N' - [2- (4-フェニル-1, 3-チアゾル-2-イル) エチル] 尿素； 10

N-イソキノリン-5-イル-N' - [(5-フェニルイソキサゾル-3-イル) メチル] 尿素；

N-イソキノリン-5-イル-N' - [(3-フェニルイソキサゾル-5-イル) メチル] 尿素；

N- (8-フルオロイソキノリン-5-イル) -N' - [4- (トリフルオロメチル) ベンジル] 尿素；

N-イソキノリン-5-イル-N-メチル-N' - [4- (トリフルオロメチル) ベンジル] 尿素；

N'-イソキノリン-5-イル-N-メチル-N- [4- (トリフルオロメチル) ベンジル] 尿素； 20

N-イソキノリン-5-イル-N' - { 1- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] エチル} 尿素；

N- (1, 3-ジフェニルプロピル) -N' -イソキノリン-5-イル尿素；

N-イソキノリン-5-イル-N' - [(3-フェニル-1, 2, 4-オキサジアゾル-5-イル) メチル] 尿素；

N- [(2-ベンジル-1, 3-チアゾル-4-イル) メチル] -N' -イソキノリン-5-イル尿素；

N-イソキノリン-5-イル-N' - { [1- (2-メチルフェニル) -1H-ピラゾル-4-イル] メチル} 尿素； 30

N- (3-メトキシイソキノリン-8-イル) -N' - [4- (トリフルオロメチル) ベンジル] 尿素；

N-シンノリン-5-イル-N' - [4- (トリフルオロメチル) ベンジル] 尿素；

N- (4-tert-ブチルベンジル) -N' -シンノリン-5-イル尿素；

N- (3-シクロヘキシルプロピル) -N' -イソキノリン-5-イル尿素；

N-イソキノリン-5-イル-N' - (6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ [α] [7] アヌレン-7-イル) 尿素；

N-イソキノリン-5-イル-N' - [4- (トリフルオロメチル) ベンジル] チオ尿素；

N-イソキノリン-6-イル-N' - [4- (トリフルオロメチル) ベンジル] 尿素； 40

N-イソキノリン-6-イル-N' - [4- (トリフルオロメトキシ) ベンジル] 尿素；

N- (3-メチルイソキノリン-5-イル) -N' - [4- (トリフルオロメチル) ベンジル] 尿素；

N- (1-クロロイソキノリン-5-イル) -N' - [4- (トリフルオロメチル) ベンジル] 尿素；

N- [1- (ジメチルアミノ) イソキノリン-5-イル] -N' - [4- (トリフルオロメチル) ベンジル] 尿素；

N- (3-メチルイソキノリン-5-イル) -N' - [4- (トリフルオロメトキシ) ベンジル] 尿素；

N- (3-メチルイソキノリン-8-イル) -N' - [4- (トリフルオロメチル) ベン 50

ジル] 尿素;

N-(3-クロロイソキノリン-5-イル)-N'-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル] 尿素;

N-(3-メチルシンノリン-5-イル)-N'-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル] 尿素;

N-シンノリン-5-イル-N'-[4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル] 尿素;

N-(1-ヒドロキシイソキノリン-5-イル)-N'-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル] 尿素;

N-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-N'-[3-(トリフルオロメチル)イソキノリン-5-イル] 尿素;

N-(1-クロロ-3-エチルイソキノリン-5-イル)-N'-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル] 尿素;

N-フェニル-N'-[キノリン-6-イル] 尿素;

N-(2-ナフチル)-N'-[キノリン-6-イル] 尿素;

N-(4-ニトロフェニル)-N'-[キノリン-6-イル] 尿素;

N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-N'-[キノリン-6-イル] 尿素;

N-(4-フェノキシフェニル)-N'-[キノリン-6-イル] 尿素;

N-(4-アセチルフェニル)-N'-[キノリン-6-イル] 尿素;

N-ベンジル-N'-[キノリン-6-イル] 尿素;

N-[キノリン-6-イル]-N'-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル] 尿素;

N-(4-シアノフェニル)-N'-[キノリン-6-イル] 尿素;

N-(1, 1'-ビフェニル-4-イル)-N'-[キノリン-6-イル] 尿素;

N-[4-(ジメチルアミノ)フェニル]-N'-[キノリン-6-イル] 尿素;

N-(1, 3-ベンゾジオキソル-5-イル)-N'-[キノリン-6-イル] 尿素;

N-シクロヘキシル-N'-[キノリン-6-イル] 尿素;

N-[(+/-)-1-フェニルエチル]-N'-[キノリン-6-イル] 尿素;

N-(1-メチルイソキノリン-5-イル)-N'-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル] 尿素;

N-(1-メチルイソキノリン-5-イル)-N'-[4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル] 尿素;

N-(6, 8-ジフルオロ-3-メチルイソキノリン-5-イル)-N'-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル] 尿素;

N-[3-メチル-7-(トリフルオロメチル)イソキノリン-5-イル]-N'-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル] 尿素;

N-(8-フルオロ-3-メチルイソキノリン-5-イル)-N'-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル] 尿素;

N-(6-フルオロ-3-メチルイソキノリン-5-イル)-N'-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル] 尿素;

N-(6-フルオロ-3-メチルイソキノリン-5-イル)-N'-[4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル] 尿素;

N-(3-メチルシンノリン-5-イル)-N'-[4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル] 尿素;

N-(7-メトキシイソキノリン-5-イル)-N'-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル] 尿素;

N-(1, 3-ジメチルイソキノリン-5-イル)-N'-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル] 尿素;

N-(7-クロロ-3-メチルイソキノリン-5-イル)-N'-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル] 尿素;

N-(7-クロロイソキノリン-5-イル)-N'-[4-(トリフルオロメチル)ベン

10

20

30

40

50

ジル] 尿素;
 N-(8-フルオロ-3-メトキシイソキノリン-5-イル)-N'-[4-(トリフル
 オロメチル)ベンジル] 尿素;
 N-(6-フルオロイソキノリン-5-イル)-N'-[4-(トリフルオロメチル)ベン
 ジル] 尿素;
 N-(6-フルオロイソキノリン-5-イル)-N'-[4-(トリフルオロメトキシ)
 ベンジル] 尿素;
 N-(7-フルオロイソキノリン-5-イル)-N'-[4-(トリフルオロメチル)ベン
 ジル] 尿素;
 N-(4-メチルイソキノリン-5-イル)-N'-[4-(トリフルオロメチル)ベン 10
 ジル] 尿素;
 N-[8-(トリフルオロメチル)イソキノリン-5-イル]-N'-[4-(トリフル
 オロメチル)ベンジル] 尿素;
 N-[6-(トリフルオロメチル)イソキノリン-5-イル]-N'-[4-(トリフル
 オロメチル)ベンジル] 尿素;
 N-[7-(トリフルオロメチル)イソキノリン-5-イル]-N'-[4-(トリフル
 オロメチル)ベンジル] 尿素;
 N-[7-(トリフルオロメチル)イソキノリン-5-イル]-N'-[4-(トリフル
 オロメトキシ)ベンジル] 尿素;
 N-(6-フルオロ-1-メチルイソキノリン-5-イル)-N'-[4-(トリフルオ 20
 ロメチル)ベンジル] 尿素;
 N-(1-シアノイソキノリン-5-イル)-N'-[4-(トリフルオロメチル)ベン
 ジル] 尿素;
 N-[1-(メトキシカルボニル)イソキノリン-5-イル]-N'-[4-(トリフル
 オロメチル)ベンジル] 尿素;
 N-(1-カルボキシイソキノリン-5-イル)-N'-[4-(トリフルオロメチル)
 ベンジル] 尿素;
 N-(1-アミノイソキノリン-5-イル)-N'-[4-(トリフルオロメチル)ベン
 ジル] 尿素;
 N-[1-(ヒドロキシメチル)イソキノリン-5-イル]-N'-[4-(トリフルオ 30
 ロメチル)ベンジル] 尿素;
 N-[3-(メトキシカルボニル)イソキノリン-5-イル]-N'-[4-(トリフル
 オロメチル)ベンジル] 尿素;
 N-(3-カルボキシイソキノリン-5-イル)-N'-[4-(トリフルオロメチル)
 ベンジル] 尿素;
 N-[3-(ジメチルアミノ)イソキノリン-5-イル]-N'-[4-(トリフルオロ
 メチル)ベンジル] 尿素;
 N-[3-(2-アミノエチル)イソキノリン-5-イル]-N'-[4-(トリフルオ
 ロメチル)ベンジル] 尿素;
 N-(8-メトキシイソキノリン-5-イル)-N'-(トリフルオロメチル)ベンジル 40
] 尿素;
 N-イソキノリン-7-イル-N'-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル] 尿素;
 N-N'-ジイソキノリン-5-イル 尿素;
 N-イソキノリン-5-イル-N'-[4-(トリフルオロメチル)フェニル] 尿素;
 N-イソキノリン-5-イル-N'-{[2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-
 イル]メチル} 尿素;
 エチル 3-{[(イソキノリン-5-イルアミノ)カルボニル]アミノ}-2-[4-(
 トリフルオロメチル)ベンジル]プロパノエート;
 3-{[(イソキノリン-5-イルアミノ)カルボニル]アミノ}-2-[4-(トリフ
 ルオロメチル)ベンジル]プロパン酸;

N-イソキノリン-5-イル-N'-[4-(モルホリン-4-イルメチル)ベンジル]
尿素；および

N-イソキノリン-5-イル-N'-[2-(2-モルホリン-4-イルエトキシ)-4-
(トリフルオロメチル)ベンジル]尿素；

またはそれらの医薬適合性の塩もしくはN-酸化物。

【0056】

本発明のさらなる側面においては、式(I)の化合物を医薬適合性の塩、特に、酸付加
塩の形態で調製することができる。

【0057】

医療において用いるため、式(I)の化合物の塩は非毒性の医薬適合性の塩である。し
かしながら、他の塩が本発明の化合物またはそれらの非毒性の医薬適合性の塩の調製にお
いて有用であり得る。本発明の化合物の適切な医薬適合性の塩には、例えば、本発明によ
る化合物の溶液を医薬適合性の塩、例えば、塩酸、フマル酸、p-トルエンスルホン酸、マ
レイン酸、コハク酸、酢酸、クエン酸、酒石酸、炭酸、リン酸または硫酸の溶液と混合す
ることによって形成することができる酸付加塩が含まれる。アミン基の塩には、アミノ窒
素原子が適切な有機基、例えば、アルキル、アルケニル、アルキニルまたはアラルキル部
分を担持する四級アンモニウム塩も含まれ得る。さらに、本発明の化合物が酸性部分を担
持するとき、それらの適切な医薬適合性の塩には金属塩、例えば、アルカリ金属塩、例え
ば、ナトリウムまたはカリウム塩；およびアルカリ土類金属塩、例えば、カルシウムまた
はマグネシウム塩が含まれ得る。

10

20

【0058】

これらの塩は通常的手段によって、例えば、式(I)の化合物の遊離塩基形態を1当量
以上の適切な酸と、塩が不溶である溶媒もしくは媒体中で、または真空中もしくは凍結乾
燥によって除去される水のような溶媒中で反応させることにより、あるいは適切なイオン
交換樹脂で既存の塩のアニオンを別のアニオンと交換することなどにより形成することが
できる。

【0059】

本発明は、上記式(I)の化合物のN-酸化物もその範囲内に含む。一般には、そのよ
うなN-酸化物はあらゆる利用可能な窒素原子で、好ましくは、それらが窒素原子を表す
場合、A、B、DまたはEのいずれか1つで形成することができる。N-酸化物は通常
の手段、例えば、式(I)の化合物を湿潤アルミナの存在下においてオキシソ
ンと反応させることなどによって形成することができる。

30

【0060】

本発明は、上記式(I)の化合物のプロドラッグをその範囲内に含む。一般には、その
ようなプロドラッグは、イン・ビボで式(I)の所定化合物に容易に変換可能である式
(I)の化合物の機能的誘導体である。適切なプロドラッグ誘導体を選択および調製するた
めの通常の手順が、例えば、「Design of Prodrugs」, ed. H. B
undgaard, Elsevier, 1995に記載されている。

【0061】

プロドラッグは、活性薬物を放出するために体内での変換を必要とし、かつ親薬物分子
を上回る改善された送達特性を有する、生物学的活性物質(「親薬物」または「親分子」
)の薬理学的に不活性の誘導体であり得る。イン・ビボでの変換は、例えば、幾つかの代
謝プロセス、例えば、カルボン酸、リン酸もしくは硫酸エステルの化学的もしくは酵素的
加水分解、または感受的官能性の還元もしくは酸化の結果であり得る。

40

【0062】

本発明は、式(I)の化合物およびそれらの塩の溶媒和物、例えば、水和物をその範囲
内に含む。

【0063】

本発明による化合物は1つ以上の不斉中心を有することができ、したがって、鏡像異性
体およびジアステレオ異性体の両者として存在し得る。そのような異性体およびそれらの

50

混合物の全てが本発明の範囲内に包含されることは理解される。さらに、式 (I) の化合物は互変異性形態で存在することもでき、本発明は混合物および分離した個々の互変異性体の両者をその範囲内に含む。

【0064】

ここに列挙される様々な置換基の好ましい定義は単独で採用することも組み合わせて採用することもでき、他に述べられない限り、本発明の化合物の一般式に加えて式 (I a) および式 (I b) によって表される化合物の好ましいクラスに適用できることは理解される。

【0065】

本発明は、式 (I) の1種類以上の化合物を医薬適合性の担体または賦形剤と共に含有する医薬組成物をさらに提供する。

10

【0066】

好ましくは、本発明による組成物は、経口、非経口、くも膜下腔内、鼻内、舌下、直腸もしくは局所投与用、または吸入もしくはガス注入による投与用の単位投与形態、例えば、錠剤、ピル、カプセル、粉末、顆粒、無菌非経口溶液もしくは懸濁液、計量されたエアロゾルもしくは液体スプレー、液滴、アンプル、自動注入装置、座剤、クリームもしくはゲルである。経口用組成物、例えば、錠剤、ピル、カプセルまたはウェハースが特に好ましい。錠剤のような前記組成物を調製するには、主活性成分を医薬担体、例えば、通常の錠剤化成分、例えば、コーンスターチ、ラクトース、スクロース、ソルビトール、タルク、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、リン酸二カルシウムまたはゴム、および他の医薬希釈剤、例えば、水と混合し、本発明の化合物またはそれらの医薬適合性の塩均一混合物を含有する固体予備配合組成物を形成する。これらの予備配合組成物を均一と呼ぶとき、それが意味するところは、活性成分が組成物全体に均一に分散し、それ故にその組成物を等しく有効な単位投与形態、例えば、錠剤、ピルおよびカプセルに容易に細分することである。次に、この固体予備配合組成物を、0.1から約500mgの本発明の活性成分を含有する上記タイプの単位投与形態に細分する。好ましい単位投与形態は1から500mg、例えば、1、5、10、25、50、100、300または500mgの活性成分を含有する。この新規組成物の錠剤またはピルをコートまたは他の方法で配合し、長期作用の利点をもたらす投与形態を提供することができる。例えば、錠剤またはピルは内部投与および外部投与成分を含むことができ、後者は前者を覆うエンベロープの形態である。これらの2成分は、胃内での崩壊に抗する役目を果たし、かつ内部成分を無傷のまま十二指腸内に通過させるか、または放出を遅延させる腸溶膜によって分離することができる。様々な材料をそのような腸溶層またはコーティングに用いることができ、そのような材料には幾つかのポリマー酸およびポリマー酸とセラック、セチルアルコールおよび酢酸セルロースのような材料との混合物が含まれる。

20

30

【0067】

本発明の新規組成物を組み込むことができる、経口もしくは注射による投与のための液体形態には、水溶液、適切に香味付けされたシロップ、水性もしくは油性懸濁液、および食用油、例えば、綿実油、ゴマ油、ココヤシ油もしくはラッカセイ油を用いた香味付けされたエマルジョンの他に、エリキシルおよび類似の医薬ビヒクルが含まれる。水性懸濁液に適切な分散または懸濁剤には合成および天然ゴム、例えば、トラガカントゴム、アラビアゴム、アルギン酸塩、デキストラン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ポリビニルピロリドンまたはゼラチンが含まれる。

40

【0068】

有痛性状態、例えば、以下に列挙されるものの治療において、適切な投与レベルは毎日約1.0mgから15g、好ましくは、毎日約5.0mgから5g、特に、毎日約20mgから2gである。これらの化合物は毎日1から4回の投薬計画で投与することができる。

【0069】

いずれの治療においても、用いるのに必要とされる式 (I) の化合物の量は選択される

50

化合物または組成物だけではなく投与経路、治療している状態の性質、並びに患者の年齢および状態に従って変化し、最終的には付き添い医師が決断することは理解される。

【0070】

本発明は、さらに、ヒトまたは動物身体の治療において用いるための、上に定義される式(I)の化合物またはそれらの医薬適合性の塩を提供する。好ましくは、該治療はVR1受容体の調節(好ましくは、拮抗)による治療に感受性の状態のためのものである。

【0071】

本発明の化合物は、慢性および急性の疼痛状態を含めて、疼痛および／または炎症が顕著である疾患および状態の予防または治療において有用である。そのような状態には、関節リウマチ；骨関節炎；術後の疼痛；特に外傷後の、筋骨格の疼痛；脊髄の疼痛；筋筋膜疼痛症候群；片頭痛、急性もしくは慢性緊張性頭痛、群発性頭痛、側頭下顎の傷み、および上顎洞の疼痛を含む頭痛；耳の疼痛；会陰切開の疼痛；火傷、特に、それに伴う一次痛覚過敏；深部および内臓の疼痛、例えば、心臓の疼痛、筋肉痛、眼の疼痛、口顔の疼痛、例えば、歯痛、腹部の疼痛、婦人科の疼痛、例えば、月経困難症、膀胱炎に関連する疼痛および分娩の疼痛；神経および根の損傷に関連する疼痛、例えば、末梢神経障害に関連する疼痛、例えば、神経エントラップメントおよび腕神経叢剥離、切断、末梢神経障害、疼痛性チック、異常な顔の疼痛、神経根損傷、およびクモ膜炎；掻痒症、血液透析による痒み、および接触皮膚炎を含む掻痒状態；カプサイシンおよび関連刺激物質、例えば、催涙ガス、トウガラシおよびペッパーズプレーへの(例えば、摂取、吸入、またはアイコンタクトによる)粘膜の露出による疼痛(それに加えて、気管支収縮および炎症)；神経障害性の疼痛状態、例えば、糖尿病性神経障害、化学療法誘発神経障害および疱疹後神経痛；「非疼痛性」神経障害；複合局所疼痛症候群；しばしば癌性疼痛と呼ばれる、カルチノーマに関連する疼痛；中枢神経系の疼痛、例えば、脊髄または脳幹損傷による疼痛、腰痛、座骨神経痛および強直性脊椎炎；痛風；傷跡の疼痛；過敏性腸症候群；炎症性腸疾患；膀胱利尿筋反射亢進および膀胱過敏症を含む尿失禁；慢性閉塞性肺疾患(COPD)、慢性気管支炎、嚢胞性線維症および喘息を含む呼吸器疾患；自己免疫疾患；並びに免疫不全障害が含まれる。

10

20

【0072】

したがって、さらなる側面によると、本発明は、VR1活性を調節することによって緩和することができる生理学的障害を治療または予防するための医薬の製造において用いるための式(I)の化合物を提供する。

30

【0073】

本発明は、VR1活性を調節することによって緩和することができる生理学的障害を治療または予防するための方法であって、それらを必要とする患者に有効量の式(I)の化合物または式(I)の化合物を含有する組成物を投与することを含む方法も提供する。

【0074】

さらなる、もしくは代替りの側面によると、本発明は、疼痛および／または炎症が顕著である疾患または状態を治療または予防するための医薬の製造において用いるための式(I)の化合物を提供する。

【0075】

本発明は、疼痛および／または炎症が顕著である疾患または状態を治療または予防するための方法であって、それらを必要とする患者に有効量の式(I)の化合物または式(I)の化合物を含有する組成物を投与することを含む方法も提供する。

40

【0076】

本発明のさらなる側面によると、前記状態のいずれもが本発明による化合物およびその特定の状態の治療に適する1種類以上の他の薬理学的に活性の薬剤の組合せで治療することが望ましいものであり得る。式(I)の化合物および他の薬理学的に活性の薬剤(1種類もしくは複数種類)は同時に、連続的に、または組み合わせて患者に投与することができる。したがって、例えば、疼痛および／または炎症の治療または予防のため、本発明の化合物を他の鎮痛剤、例えば、アセトアミノフェン(パラセタモール)、アスピリンおよ

50

び選択的シクロオキシゲナーゼ-2 (COX-2) 阻害剤を含む他のNSAIDに加えて、オピオイド鎮痛剤、特に、モルヒネ、NE2Bアンタゴニスト、ブラジキニンアンタゴニスト、抗片頭痛剤、抗痙攣剤、例えば、オクスカルバゼピンおよびカルバマゼピン、抗うつ剤（例えば、TCA、SSRI、SNRI、サブスタンスPアンタゴニスト等）、腰椎麻酔、ギャパペンチン、プレガバリンおよび喘息治療（例えば、 β_2 -アドレナリン作動性受容体アゴニストまたはロイコトリエンD₄アンタゴニスト（例えば、モンテルカスト））と共に用いることができる。

【0077】

具体的な抗炎症剤には、ジクロフェナク、イブプロフェン、インドメタシン、ナブメトン、ケトプロフェン、ナプロキセン、ピロキシカムおよびスリンダク、エトドラク、メロキシカム、ロフェコキシブ、セレコキシブ、エトリコキシブ、パレコキシブ、バルデコキシブおよびチリコキシブが含まれる。本発明の化合物との組合せで有用である適切なオピオイド鎮痛剤には、モルヒネ、コデイン、ジヒドロコデイン、ジアセリルモルヒネ、ヒドロコドン、ヒドロモルホン、レボルファノール、オキシモルホン、アルフェンタニル、ブプレノルフィン、ブトルファノール、フェンタニル、スフェンタニル、メペリジン、メタドン、ナルブフィン、プロボキフェンおよびペンタゾシン；またはそれらの医薬適合性の塩が含まれる。本発明の化合物との組合せで有用である適切な抗片頭痛剤には、CGRP-アンタゴニスト、エルゴタミンまたは5-HT₁アゴニスト、特に、スマトリプタン、ナラトリプタン、ゾルマトリプタンまたはリザトリプタンが含まれる。

10

20

【0078】

したがって、本発明のさらなる側面において、本発明の化合物および鎮痛剤を少なくとも1種類の医薬適合性の担体または賦形剤と共に含有する医薬組成物が提供される。

【0079】

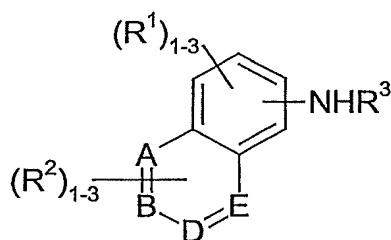
本発明のさらなる、もしくは代替りの側面においては、本発明の化合物および鎮痛剤を組合せ調製品として含む、疼痛および／または炎症が顕著である疾患または状態の治療または予防において同時に、別々に、または連続的に用いるための製品が提供される。

【0080】

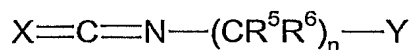
一般的プロセス(A)に従うと、式(I)の化合物は式(II)の化合物と式(III)の化合物との反応によって調製することができる：

【0081】

【化5】



(II)



(III)

40

【0082】

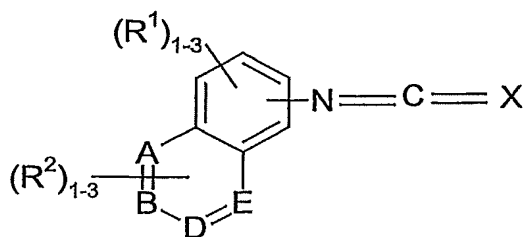
この反応は、20℃～溶媒の還流温度の温度で都合よく実施される。適切な溶媒には、ハロゲン化炭化水素、例えば、ジクロロメタンが含まれる。

【0083】

同様に、一般的プロセス(B)に従うと、式(I)の化合物は式(IV)の化合物と式(V)の化合物との反応によって反応によっても調製することができる：

【0084】

【化 6】



(IV)



(V)

10

【0085】

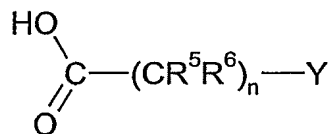
この反応は、特に、一般的プロセス（A）と同じ様に実施される。

【0086】

代替的な一般的プロセス（C）に従うと、Xが酸素原子である式（I）の化合物は式（I I）の化合物と式（V I）の化合物との反応によって調製することができる：

【0087】

【化 7】



(VI)

20

【0088】

このカルボン酸を、まず、ジフェニルホスホリルアジドおよびトリエチルアミンと反応させ、これがクルチウス転位によって対応するイソシアネートを形成する。次に、このイソシアネートを還流下に加熱することによって *in situ* で式（I I）のアミンと反応させ、式（I）の所望の化合物を得ることができる。これらの反応は適切な溶媒、例えば、芳香族炭化水素、例えば、トルエン中で都合よく実施される。

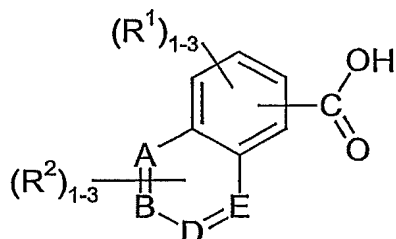
30

【0089】

同様に、一般的プロセス（D）に従うと、Xが酸素原子である式（I）の化合物は式（V）の化合物と式（V I I）の化合物との反応によって調製することもできる：

【0090】

【化 8】



(VII)

40

【0091】

この反応は、特に、一般的プロセス（C）と同じ様に実施される。

【0092】

適切な手順のさらなる詳細は添付の実施例において見出される。例えば、当該技術分野

50

において周知の合成方法論を利用して式 I の化合物を式 I の他の化合物に変換することができる。例えば、 R^2 が塩素原子である場合、塩化亜鉛を用いて、触媒、例えば、トリフェニルホスフィンパラジウムの存在下において不活性雰囲気下で約 3 日間加熱、一般には約 80 °C にすることにより、それをシアノ基に変換することができる。 R^2 がカルボン酸エステルである場合、公知方法により、塩基性触媒の存在下においてそれをカルボン酸に加水分解することができる。この化合物は、ジフェニルホスホリルアジドを用いて、一般には塩基、例えば、トリエチルアミンの存在下において、溶媒、例えば、ジオキサン中、不活性雰囲気下で約 100 °C に約 90 分間加熱し、次いで、一般には加熱しながら、水を約 1 時間添加することでアミン基に変換することができる。このカルボン酸エステルは、水素化ホウ素リチウムを用いて、一般には溶媒、例えば、テトラヒドロフランおよびトルエンの混合液中、60 °C で約 1 時間でヒドロキシメチル基に選択的に還元することができる。

10

【0093】

X が酸素原子である式 (III) および (IV) の化合物は *in situ* で一般的プロセス (C) に記載される通りに調製することができ、またはそれぞれ式 (VI) および (VII) の対応するカルボン酸から、まず、例えば、塩化オキザリルと反応させることによって対応するハロゲン化アシルに変換することにより調製することができる。このハロゲン化アシルを、次に、例えば、ナトリウムアジドと反応させることによって対応するアシルアジドに変換する。その後、通常のクルチウス転位によりそのアシルアジドを還流下に加熱することによって所望のイソシアネートを得る。これらの反応は適切な溶媒、例えば、ハロゲン化炭化水素、例えば、ジクロロメタン中で都合よく実施される。

20

【0094】

X がイオウ原子である式 (III) および (IV) の化合物は、それぞれ式 (IV) および (II) の対応するアミン（ここで、 R^3 および R^4 は水素である）から、1, 1'-チオカルボニル-2 (1H)-ピリドンと反応させることによって調製することができる。この反応は室温で、適切な溶媒、例えば、ハロゲン化炭化水素、例えば、ジクロロメタン中で都合よく実施される。

【0095】

式 (II) から (VII) の化合物は公知化合物であるか、または、例えば、添付の実施例に記載される手順を用いる、当該技術分野における通常の技術を有する者に周知の通常の方法論によって、もしくは容易に明らかである代替手順によって調製することができる。

30

【0096】

例えば、B が窒素原子であり、かつ A、D および E が炭素原子であり、1 つの基 R^2 が 3 位に存在し、かつ R^3 が水素である式 II の化合物は、アミノ基が存在しない化合物を濃硫酸および発煙硝酸の混合物と約 0 °C で約 30 分間反応させ、次いで生じるニトロ基を、例えば、水素およびリンドラー触媒を用いてメタノールような溶媒中で還元することによって作製することができる。

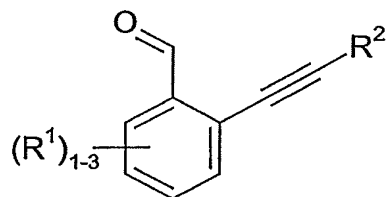
【0097】

この化合物は、式 VIII の化合物：

40

【0098】

【化 9】



(VIII)

10

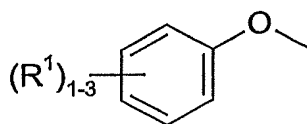
(ここで、 R^1 は上に定義される通りである)
 をアンモニアと、一般には約 80℃で約 5 時間、約 35 p s i の圧力で P a r r 装置において反応させることによって作製することができる。

【0099】

式 V I I I の化合物は、式 I X の化合物：

【0100】

【化 10】



(IX)

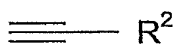
20

(ここで、 R^1 は上に定義される通りである)
 をカルボニル化剤、例えば、ジクロロメチルメチルエーテルと、ジクロロメタンのような溶媒中、四塩化チタンのような触媒の存在下、ほぼ室温で約 1 時間連続的に反応させることによって作製することができる。三臭化ホウ素のような試薬を用い、ジクロロメタンのような溶媒中、ほぼ室温で数時間、メトキシ基をヒドロキシ基に変換する。この化合物を、例えば、無水トリフルオロメタンスルホン酸を用いて、一般にはトリエチルアミンのような塩基およびジクロロメタンのような溶媒の存在下、室温で約 1 時間、トリフルオロメチルスルホネートを形成することで場合により活性化する。この化合物を式 X の化合物：

30

【0101】

【化 11】



(X)

40

(ここで、 R^2 は上に定義される通りである)
 の溶液 (溶媒は、一般には、DMF である) と、トリエチルアミンのような塩基および、好ましくは、ジクロロジ (トリフェニルホスフィン) パラジウムのような触媒の存在下、ほぼ室温で 2 から 4 時間反応させる。トリフルオロメタンスルホネートの代わりに臭化物を作製することによって代替的な活性化をなすこともできる。

【0102】

テトラヒドロフラン中のボランテトラヒドロフラン錯体のような試薬を用いて、ほぼ室温で約 4 時間、カルボン酸部分をアルコールに選択的に還元し、次いで、例えば、DM S O 中の塩化オキザリルを用いて、ジクロロメタンのような溶媒中、ほぼ室温で約 1 時間、

50

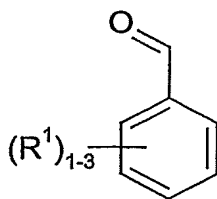
アルデヒドに選択的に酸化することによって式 V I I I の化合物におけるカルボニル部分を生成させることもできる。

【0103】

基 R^2 が 3 位に存在し、B が窒素原子であり、かつ A、D および E が炭素原子である式 I I の化合物は、式 (X I) の化合物：

【0104】

【化12】



(XI)

10

(ここで、 R^1 は上に定義される通りである)

を式 $H_2NCH(R^2)CHO$ (ここで、 R^2 は上に定義される通りである) の化合物のアセタールと、一般には還流下に約 2 時間、ディーン／スターク条件下で反応させ、次いで濃硫酸のような酸を約 140℃の温度で約 30 分間添加することによって作製することもできる。

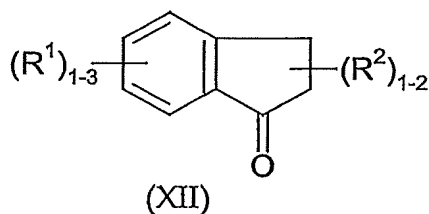
20

【0105】

アルキル基が 1 位に存在する式 I I の化合物は以下の系列によって作製することができる。式 (X I I) の化合物：

【0106】

【化13】



(XII)

30

(ここで、 R^1 および R^2 は上に定義される通りである)

をアルキル化剤、例えば、適切なグリニャール試薬と、一般にはテトラヒドロフランのような溶媒中、室温で数時間反応させ、次いで酸性条件下で水を除去して対応するインデンを生成させる。これを、例えば、オゾンを経由して約 -78℃の温度で約 9.5 時間用いて対応するエポキシドに変換する。続いて、これを水酸化アンモニウムと室温で約 2 日間反応させてイソキノリンを生成させ、次にそれをニトロ化および還元してアミンを生成させる。

40

【0107】

上記合成系列のいずれの間にも、あらゆる関心分子の感応性または反応性基を保護することが必要および／または望ましいものであり得る。これは、通常の保護基、例えば、Protective Groups in Organic Chemistry, ed. J. F. W. McOmie, Plenum Press, 1973; および T. W. Greene and P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1991 に記載されるものによって達成することができる。これらの保護基は、都合のよい後の段階で、当該技術から公知の方法を用いて除去することができる。

【0108】

50

以下の非限定的な実施例は本発明の化合物の調製を説明する役割を果たす。

【0109】

以下の説明および実施例の生成物の構造は、ほとんどの場合、 ^1H NMRによって確認した。

【0110】

説明1

2-シアノー-5-(トリフルオロメチル)ピリジン

無水ジクロロメタン(200 ml)中の5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-オール(10.24 g、62.8ミリモル)の氷冷溶液にトリエチルアミン(9.63 ml、69ミリモル)を添加し、次いで無水トリフルオロメタンスルホン酸(12.68 ml、75.4ミリモル)を滴下により添加した。生じる混合物を室温で2時間攪拌した。その混合物を水(500 ml)で洗浄し、水層をジクロロメタン(2×100 ml)で抽出した。合わせた有機層を水(2×300 ml)、食塩水(150 ml)で洗浄した後、 Na_2SO_4 で乾燥させ、シリカゲルの1インチ栓を通して濾過し、蒸発させた。残渣を無水N,N-ジメチルホルムアミド(150 ml)に溶解し、シアン化亜鉛(3.98 g、33.9ミリモル)、次いでテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$)(3.56 g、3.09ミリモル)を添加した。その混合物を脱気し、80℃で一晩加熱した。冷却した反応混合物を水(600 ml)で希釈し、酢酸エチル(3×150 ml)で抽出した。合わせた有機層を水(2×250 ml)、食塩水(150 ml)で洗浄し、乾燥(Na_2SO_4)させて蒸発させた。残渣を、純粋なイソヘキサンからイソヘキサン中の10% Et_2O に上昇する勾配で溶出するシリカでのカラムクロマトグラフィーによって精製し、表題の化合物(8 g、75%)を白色固体として得た。

10

20

【0111】

説明2

2-アミノメチル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン

エタノール(100 ml)および水酸化アンモニウム(25 ml)の混合液中の2-シアノー-5-(トリフルオロメチル)ピリジン(説明1; 8.0 g、46.5ミリモル)の窒素フラッシュした溶液にスパーテル端一杯のラネーニッケルを添加し、生じる混合物を50 psiで一晩水素化した。濾過によって触媒を除去し、濾液を乾燥するまで蒸発させた。残渣を、ジクロロメタン中の2% $\text{MeOH} + 0.5\% \text{NH}_4\text{OH}$ からジクロロメタン中の5% $\text{MeOH} + 0.5\% \text{NH}_4\text{OH}$ まで上昇する勾配で溶出するシリカでのカラムクロマトグラフィーによって精製し、表題の化合物(2.5 g、30%)を黄色油として得た。

30

【0112】

説明3

4-tert-ブチルピリジン-N-酸化物

氷酢酸(200 ml)中の4-tert-ブチルピリジン(44.3 ml、300ミリモル)の溶液に過酸化水素(37.1 mlの27.5%水溶液、300ミリモル)を添加し、生じる混合物を還流下に一晩加熱した。冷却した混合物を乾燥するまで蒸発させた。その残渣をジクロロメタン(200 ml)に溶解し、食塩水(50 ml)で洗浄した後、乾燥させ(Na_2SO_4)、蒸発させて表題の化合物(40 g、88%)を白色固体として得た。

40

【0113】

説明4

2-シアノー-4-tert-ブチルピリジン

シアン化トリメチルシリル(25.0 ml、187.5ミリモル)に無水ジクロロメタン(200 ml)中の4-tert-ブチルピリジン-N-酸化物(説明3; 22.68 g、150ミリモル)の溶液を添加した。この混合物に無水ジクロロメタン(50 ml)中の塩化ジメチルカルバモイル(17.26 ml、187.5ミリモル)の溶液を滴下に

50

より添加した。その反応混合物を室温で24時間攪拌した。10% K_2CO_3 水溶液 (200 ml) を滴下により添加し、生じる混合物を10分間攪拌した。有機層を分離し、水層をさらに2部のジクロロメタン (100 ml) で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ (Na_2SO_4)、蒸発させて表題の化合物 (24 g、100%) を得た。

【0114】

説明5

2-アミノメチル-4-tert-ブチルピリジン

2-シアノ-4-tert-ブチルピリジン (説明4; 24.0 g、150ミリモル) の溶液を説明2の方法に従って水素化した。触媒の除去に続き、残渣をジクロロメタン (300 ml) に取り、食塩水で洗浄し、 K_2CO_3 で乾燥させ、濾過して蒸発させた。その残渣を、ジクロロメタン中の5% $MeOH$ + 0.5% NH_4OH で溶出するシリカでのカラムクロマトグラフィーによって精製し、表題の化合物 (12 g、48%) を淡黄色油として得た。

10

【0115】

説明6

2-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチルアミン

[4-(トリフルオロメチル)フェニル]アセトニトリル (9.98 g、53.9ミリモル) の溶液を説明2の方法に従って水素化した。触媒の除去に続き、残渣をジクロロメタン中の4% $MeOH$ + 0.5% NH_4OH で溶出するシリカでのカラムクロマトグラフィーによって精製し、表題の化合物 (6.5 g、63%) をオレンジ色油として得た。

20

【0116】

説明7

3-tert-ブチルフェニルトリフルオロメタンスルホネート

窒素雰囲気下の、無水ジクロロメタン (100 ml) 中の3-tert-ブチルフェノール (10 g、66.6ミリモル) およびトリエチルアミン (13.92 ml、99.9ミリモル) の氷冷溶液に無水トリフルオロメタンスルホン酸 (12.30 ml、73.26ミリモル) を徐々に添加し、生じる混合物を室温で2時間攪拌した。次に、その混合物を1N HCl (100 ml)、食塩水 (100 ml) で洗浄し、乾燥 (Na_2SO_4) させて蒸発させた。その残渣を、イソヘキサンで溶出するシリカでのカラムクロマトグラフィーによって精製し、表題の化合物 (16.38 g、87%) を透明油として得た。

30

【0117】

説明8

3-tert-ブチルベンゾニトリル

無水N,N-ジメチルホルムアミド (200 ml) 中の3-tert-ブチルフェニルトリフルオロメタンスルホネート (説明7; 16.37 g、58ミリモル) の溶液にシアン化亜鉛 (8.17 g、69.6ミリモル) および $Pd(PPh_3)_4$ (3.35 g、2.9ミリモル) を添加した後、その混合物を脱気し (N_2)、80℃で一晩加熱した。冷却した反応混合物を水 (750 ml) に注ぎ入れ、酢酸エチル (3×200 ml) で抽出した。合わせた有機層を水 (2×300 ml)、食塩水 (200 ml) で洗浄し、乾燥させ (Na_2SO_4)、シリカの1 cm 栓を通して濾過し、蒸発させて表題の化合物 (7 g、76%) を得た。

40

【0118】

説明9

3-tert-ブチルベンジルアミン

3-tert-ブチルベンゾニトリル (説明8; 7.0 g、44ミリモル) の溶液を説明2の方法に従って水素化した。触媒の除去に続き、残渣をジクロロメタン (100 ml) に取り、食塩水で洗浄し、乾燥させ (Na_2SO_4)、シリカの短栓を通して濾過し、蒸発させて表題の化合物 (5.2 g、72%) を赤色油として得た。

【0119】

説明10

50

2-tert-ブチル-5-シアノピリジン

70℃の、10%硫酸水溶液(100ml)中の3-シアノピリジン(10g、96ミリモル)、トリメチル酢酸(9.8g、9.6ミリモル)および硝酸銀(1.63g、9.6ミリモル)の混合物に、水(120ml)中のアンモニウムペルオキシドスルフェート(21.9g、96ミリモル)の溶液を滴下により添加した。添加が完了した後、混合物を70℃で2時間攪拌した。その混合物を冷却し、33%NH₄OH水溶液を添加することによって塩基性化し、酢酸エチル(3×100ml)で抽出した。合わせた有機層を食塩水(100ml)で洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、蒸発させて表題の化合物(15.6g、100%)を得た。

【0120】

10

説明11

3-アミノメチル-6-tert-ブチルピリジン

2-tert-ブチル-5-シアノピリジン(説明10; 15.5g、97ミリモル)の溶液を説明2の方法に従って水素化した。触媒の除去に続き、残渣をジクロロメタン中の5%MeOH+0.5%NH₄OHで溶出するシリカでのカラムクロマトグラフィーによって精製し、表題の化合物(10.5g、66%)を淡黄色油として得た。

【0121】

説明12

2-tert-ブチル-4-シアノピリジン

70℃の、10%硫酸水溶液(100ml)中の4-シアノピリジン(10g、96ミリモル)、トリメチル酢酸(9.8g、96ミリモル)、および硝酸銀(1.63g、9.6ミリモル)の混合物を、説明10の方法に従い、水(120ml)中のアンモニウムペルオキシジスルフェート(21.9g、96ミリモル)の溶液で処理した。イソヘキサン中の10%Et₂Oで溶出するシリカでのカラムクロマトグラフィーによる精製で、表題の化合物(6.5g、42%)を得た。

20

【0122】

説明13

4-アミノメチル-2-tert-ブチルピリジン

2-tert-ブチル-4-シアノピリジン(説明12; 6.50g、40.6ミリモル)の溶液を説明2の方法に従って水素化した。触媒の除去に続き、残渣をジクロロメタン(100ml)に取り、食塩水で洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、シリカの短栓を通して濾過し、蒸発させて表題の化合物(6.1g、91%)を褐色油として得た。

30

【0123】

説明14

2-ブロモ-6-tert-ブチルピリジン

カリウムtert-ブトキシド(第3ブタノール中1.0M、100ml、100ミリモル)に2,6-ジブロモピリジン(15.87g、67ミリモル)を添加し、生じる混合物を還流下に3.5時間加熱した。その混合物を蒸発させ、水(150ml)を添加することによって残渣をクエンチした。その混合物を酢酸エチル(3×80ml)で抽出し、合わせた有機層を食塩水(100ml)で洗浄し、乾燥(Na₂SO₄)させて蒸発させた。その残渣を、イソヘキサン中の2%Et₂Oで溶出するシリカでのカラムクロマトグラフィーによって精製し、表題の化合物(9.9g、69%)を透明油として得た。

40

【0124】

説明15

2-tert-ブチル-6-シアノピリジン

無水N,N-ジメチルホルムアミド(130ml)中の2-ブロモ-6-tert-ブチルピリジン(説明14; 9.9g、46ミリモル)の溶液にシアン化亜鉛(6.48g、55.2ミリモル)およびPd(PPh₃)₄(2.65g、2.3ミリモル)を添加した。この混合物を脱気した後、80℃で一晩加熱した。冷却した反応混合物を水(500ml)に注ぎ入れ、酢酸エチル(3×150ml)で抽出した。合わせた有機層を水(

50

2 × 300 ml)、食塩水(100 ml)で洗浄し、乾燥(Na_2SO_4)させて蒸発させた。その残渣を、イソヘキサン中の5% Et_2O で溶出するシリカでのカラムクロマトグラフィーによって精製し、表題の化合物(6.6 g、89%)を得た。

【0125】

説明16

2-アミノメチル-6-tert-ブチルピリジン

2-tert-ブチル-6-シアノピリジン(説明15、6.6 g、41.2ミリモル)の溶液を説明2の方法に従って水素化した。触媒の除去に続き、残渣をジクロロメタン(300 ml)に取り、食塩水で洗浄し、 K_2CO_3 で乾燥させ、濾過して蒸発させた。その残渣を、ジクロロメタン中の5% $\text{MeOH} + 0.5\% \text{NH}_4\text{OH}$ で溶出するシリカでのカラムクロマトグラフィーによって精製し、表題の化合物(4.5 g、66%)を淡オレンジ色油として得た。

10

【0126】

説明17

(E/Z)-3-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]プロプ-2-エニトリル

無水THF(75 ml)中の水素化ナトリウム(1.26 gの60%分散液、31.46ミリモル)の氷浴冷却懸濁液にTHF(50 ml)中のジエチルシアノメチルホスホネート(5.09 ml、31.46ミリモル)の溶液を滴下により添加した。添加が完了した後、混合物を10分間攪拌し、次いでTHF(25 ml)中の6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサルデヒド(5.00 g、28.6ミリモル)の溶液を添加して、生じる混合物を室温で1時間攪拌した。水(250 ml)を添加し、その混合物を酢酸エチル(3 × 100 ml)で抽出した。合わせた有機層を水(×2)、食塩水で洗浄し、乾燥(Na_2SO_4)させて蒸発させた。その残渣を、イソヘキサン中の10% EtOAc からイソヘキサン中の30% EtOAc まで上昇する勾配で溶出するシリカでのカラムクロマトグラフィーによって精製し、表題の化合物を得た-EおよびZ異性体は分離していたが、後に再度合わせた(5.6 g、100%)。

20

【0127】

説明18

3-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]プロピルアミン

(E/Z)-3-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]プロプ-2-エニトリル(説明17; 5.60 g、28.3ミリモル)の溶液を説明2の方法に従って水素化した。触媒の除去に続き、残渣を、ジクロロメタン中の5% $\text{MeOH} + 0.5\% \text{NH}_4\text{OH}$ で溶出するシリカでのカラムクロマトグラフィーによって精製し、表題の化合物(3.5 g、57%)を得た。

30

【0128】

説明19

1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-カルボキサミド

無水ジクロロメタン(60 ml)中の1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-カルボン酸(6.08 g、34.5ミリモル)の懸濁液に塩化オキザリル(4.52 ml、51.8ミリモル)、次いで2滴のN, N-ジメチルホルムアミドを添加し、生じる混合物を室温で2時間攪拌した。その混合物を乾燥するまで蒸発させた後、トルエン(50 ml)を添加し、混合物を乾燥するまで再度蒸発させた。その残渣を無水ジクロロメタン(100 ml)に溶解し、アンモニアガスで飽和されているジクロロメタン(150 ml)に一度に添加した。生じる混合物を室温で48時間攪拌した。その混合物を乾燥するまで蒸発させ、残渣を酢酸エチル(150 ml)および水(250 ml)に分配した。水層を酢酸エチル(100 ml)でさらに抽出した。合わせた有機層を水(200 ml)、食塩水(100 ml)で洗浄した後、乾燥させ(Na_2SO_4)、蒸発させて表題の化合物(6 g、99%)を白色固体として得た。

40

【0129】

50

説明 20

1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イルメチルアミン

無水THF (150 ml) 中の1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-カルボキサミド (説明19; 5.99 g、34.2ミリモル) の氷浴冷却溶液に水素化アルミニウムリチウム (2.6 g、68.4ミリモル) を少しづつ添加した。添加が完了した後、混合物を加熱して3時間還流させ、次いで氷浴において冷却し、水 (2.74 ml)、4N NaOH (2.74 ml) および水 (8.2 ml) を連続的に添加することによって慎重にクエンチした。生じる懸濁液を10分間攪拌した後、Celite (登録商標) を通して濾過し、濾液を蒸発させて表題の化合物 (4.5 g、81%) を得た。

【0130】

10

説明 21

(2E/Z)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エンニトリル

無水アセトニトリル (130 ml) 中の4-トリフルオロメチルヨードベンゼン (7.23 g、26.6ミリモル) の溶液にトリエチルアミン (3.74 ml、26.6ミリモル)、アクリロニトリル (1.77 ml、26.6ミリモル)、酢酸パラジウム (II) (60 mg、0.26ミリモル)、およびトリ-*o*-トリルホスフィン (324 mg、1.06ミリモル) を添加し、生じる混合物を還流下に一晚加熱した。冷却した反応混合物をCelite (登録商標) を通して濾過し、水および酢酸エチルに分配した。有機層を分離し、食塩水で洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄) させて蒸発させた。その残渣を、イソヘキサン中の5% EtOAcで溶出するシリカでのカラムクロマトグラフィーによって精製し、表題の化合物 (4.07 g、78%) を得た。

20

【0131】

説明 22

3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロピルアミン

(2E/Z)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エンニトリル (説明21; 4.06 g、20.6ミリモル) の溶液を説明2の方法に従って水素化した。触媒の除去に続き、残渣を、ジクロロメタン中の4% MeOH + 0.5% NH₄OHで溶出するシリカでのカラムクロマトグラフィーによって精製し、表題の化合物 (3.5 g、83%) を油として得た。

30

【0132】

説明 23

3-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]プロピルアミン

窒素雰囲気下の、無水テトラヒドロフラン (100 ml) 中の水素化ナトリウム (1.32 g の油中60%分散液、33ミリモル) の氷浴冷却懸濁液に、テトラヒドロフラン (40 ml) 中のジエチルシアノメチルホスホネート (5.34 ml、33ミリモル) の溶液を滴下により添加し、生じる混合物を0℃で15分間攪拌した。この混合物に、無水テトラヒドロフラン (40 ml) 中の3-トリフルオロメチルベンズアルデヒド (5.22 g、30ミリモル) の溶液を添加し、生じる混合物を室温で1.5時間攪拌した。水 (300 ml) を添加し、その混合物を酢酸エチル (3×150 ml) で抽出した。合わせた有機層を水 (2×200 ml)、食塩水 (150 ml) で洗浄した後、乾燥 (Na₂SO₄) させて蒸発させた。その残渣をエタノール (100 ml) および水酸化アンモニウム (25 ml) の混合液に取り、説明2の方法に従って水素化した。ジクロロメタン中の5% MeOH + 0.5% NH₄OHで溶出するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーによる精製で、表題の化合物 (1.5 g、25%) を黄色油として得た。

40

【0133】

説明 24

6-(4-フルオロフェニル)ニコチンアミド

トルエン (80 ml)、エタノール (12 ml) および2M炭酸ナトリウム (36.74 ml、73.48ミリモル) の混合物中の6-クロロニコチンアミド (5.00 g、3

50

1.95ミリモル)、4-フルオロベンゼンボロン酸(4.92g、35.14ミリモル)、およびPd(PPh₃)₄(1.10g、0.96ミリモル)の混合物を脱気し(N₂)、100℃で18時間加熱した。その反応混合物を室温に冷却した後、濾過した。集めた固体を水で洗浄し、乾燥させた。乾燥した固体をメタノール(100ml)に取り、加熱して20分間還流させた。その後、混合物を室温に冷却して濾過し、固体を乾燥させて表題の化合物(6.25g、90%)を淡灰色固体として得た。

【0134】

説明25

[6-(4-フルオロフェニル)ピリジン-3-イル]メチルアミン

無水1,4-ジオキサン(100ml)中の水素化ホウ素ナトリウム(5.47g、144.5ミリモル)の氷浴冷却溶液に1,4-ジオキサン(50ml)中の氷酢酸(8.27ml、144.5ミリモル)の溶液を徐々に添加した。この溶液に6-(4-フルオロフェニル)ニコチンアミド(説明24;6.25g、28.9ミリモル)を添加し、生じる混合物を還流下に4時間加熱した。冷却した反応混合物を蒸発させ、水(60ml)を徐々に添加した。この混合物をジクロロメタンで抽出し、層間に出現した固体を濾過によって除去した。この固体をジクロロメタンおよびイソヘキサンの混合液と共に磨砕して濾過し、乾燥させて表題の化合物(510mg、8%)を淡緑色固体として得た。

【0135】

説明26

6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ[α][7]アヌレン-6-イルメチルアミン塩酸塩

酢酸エチル(250ml)および氷酢酸(5ml)の混合液中の6,7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[α][7]アヌレン-8-カルボン酸メチル[J. Org. Chem. 1991, 56, 6199-6205](54.8g、271ミリモル)の窒素フラッシュした溶液に10%パラジウム付着炭素(10g)を添加し、その混合物を55psiで16時間水素化した。濾過によって触媒を除去し、濾液を乾燥するまで蒸発させた。その残渣をエタノール(55ml)に溶解し、3M NaOH水溶液(165ml、495ミリモル)を添加した後、生じる混合物を加熱して2時間還流させた。その混合物を冷却し、蒸発によってエタノールを除去した。水相をジクロロメタン(×3)で洗浄した後、6M HClでpH=1に酸性化し、ジクロロメタン(×3)で抽出した。酸性抽出から合わせた有機相をMgSO₄で乾燥させ、濾過して蒸発させた。その残渣をtert-ブチルメチルエーテルと共に磨砕して濾過し、乾燥させて6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ[α][7]アヌレン-6-カルボン酸(20.6g、40%)を得た。この物質を、N,N-ジメチルホルムアミド(0.5ml)および塩化オキザリル(9.68ml、111ミリモル)を含有するジクロロメタン(100ml)に、内部温度が10℃を上回って上昇しないような速度で滴下により溶解した。その混合物を5℃で30分間攪拌した後、15℃未満の温度を維持しながら、33%水酸化アンモニウム水溶液(100ml)で滴下により処理した。その後、生じるスラリーを10℃で30分間攪拌した。その混合物を蒸発させ、残渣を水で希釈し、0℃で15分間攪拌した。生じる白色固体を濾過し、さらなる水、ヘキサンで洗浄し、乾燥させて6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ[α][7]アヌレン-6-カルボキサミド(11.6g、55%)を得た。この物質を無水THFに溶解し、還流THF中のLiAlH₄(3.24g、85.4ミリモル)のスラリーに60分にわたって滴下により添加した。その反応を還流下に2時間維持した後、10℃に冷却し、tert-ブチルメチルエーテルで希釈し、温度を30℃未満に維持しながら、水を添加することによって慎重にクエンチした。生じる粘性固体を濾過によって除去した後、相を分離した。水相をtert-ブチルメチルエーテルで洗浄し、合わせた有機相をMgSO₄で乾燥させ、濾過して蒸発させた。その残渣をイソプロピルアルコール(30ml)に溶解して0℃に冷却し、濃HClを滴下により添加することで濃厚なスラリーが形成された。そのスラリーを濃縮し、残渣をtert-ブチルメチルエーテルで戻して40℃で15分間攪拌した。その混合物を25℃に冷却して濾過し、生じる

10

20

30

40

50

固体を *tert*-ブチルメチルエーテルで洗浄し、乾燥させて表題の化合物を得た。

【0136】

説明27

7-(ニトロメチル)-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ[α][7]アヌレン

ニトロメタン (620 ml) 中の 8, 9-ジヒドロ-5H-ベンゾ[α][7]アヌレン-5-オン (323 g、2 モル) の溶液を、温度が 40 から 50 °C に維持されるような速度で、滴下により DBU (327 g、2.1 モル) で処理した。GC 分析が反応の終了を示した後、3M HCl (600 ml) を添加し、生じる混合物を *tert*-ブチルメチルエーテル (2×500 ml) で抽出した。合わせた有機相を食塩水 (500 ml) で処理し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、蒸発させて油 (496 g、90%) とした。TFA (1045 ml) 中の 347.5 g (1.58 モル) のこの物質にトリエチルシラン (583 ml、3.65 モル) を、反応混合物の温度が 50 から 55 °C に維持されるような速度で添加した。添加が完了した後、GC 分析が反応の完了を示すまで混合物を 55 °C で維持した。その混合物を氷 (1500 g) および水 (500 ml) に注いだ。生じるスラリーを濾過し、冷ヘキサン (2×150 ml) で洗浄した後、乾燥させて表題の化合物 (139 g、42%) を得た。

10

【0137】

説明28

6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ[α][7]アヌレン-7-イルメチルアミン塩酸塩

20

エタノール (600 ml) 中の 7-(ニトロメチル)-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ[α][7]アヌレン (説明27; 48.6 g、0.24 モル) および R_a-Ni (50 g) の混合物を 60 psi で 12 時間水素化した。R_a-Ni (50 g) の追加チャージを添加し、GC 分析が反応の完了を示すまで、その混合物を水素化した。生じる混合物を Celite (登録商標) で濾過し、エタノール (200 ml) で洗浄した。濾液を濃 HCl (35 ml、0.42 モル) で処理し、減圧下で濃縮した。その後、生成物を *tert*-ブチルメチルエーテル (100 ml) 中でスラリー化して 0 から 5 °C に冷却し、濾過して *tert*-ブチルメチルエーテル (100 ml) で洗浄し、乾燥させて表題の化合物 (21 g、42%) を得た。

30

【0138】

説明29

3-(1H-ピラゾル-1-イル)ベンジルアミン塩酸塩

無水ベンゼン (500 ml) 中の 3-(1H-ピラゾル-1-イル)-安息香酸 [WO 00/21951 を参照] (104 g、0.55 モル) の懸濁液に塩化チオニル (85 g、0.715 モル) および DMF (0.5 ml) を添加した。その混合物を還流下に 3 時間加熱した後、減圧下で濃縮した。その残渣を無水 THF (100 ml) に溶解し、蒸発させた。残渣を無水アセトン (600 ml) に溶解し、酢酸アンモニウム (77 g、1 モル) で処理した。その混合物を還流下に 12 時間加熱して溶媒を蒸発させ、残渣を冷水 (2000 ml) で処理した。生じる沈殿を濾過し、冷水 (200 ml) で洗浄し、無水エタノール (600 ml) から再結晶化して 3-(1H-ピラゾル-1-イル)ベンズアミド (82 g、80%) を得た。THF 中のこの物質 (82 g、0.44 モル) の溶液を無水 THF (800 ml) 中の LiAlH₄ (25 g、0.66 モル) の溶液に滴下により添加した。その混合物を還流下に 4 時間加熱して冷却し、水 (25 ml)、15% NaOH 水溶液 (25 ml)、および水 (50 ml) を連続的に添加することによってクエンチした。無機の副生物を濾別し、ジエチルエーテル (全体容積 1000 ml) で数回洗浄した。合わせた濾液を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過して蒸発させた。残渣をメタノール (400 ml) に溶解し、その溶液を活性炭素 (10 g) で処理してその混合物を 40 分間還流させた後、濾過して蒸発させた。その残渣をエーテル (1000 ml) 中の 1N HCl で処理し、形成された沈殿を濾過してエーテルで洗浄し、乾燥させて表題の化合

40

50

物 (53 g、70%) を得た。

【0139】

説明30

4-(1H-ピラゾル-1-イル) ベンジルアミン塩酸塩

表題の化合物を、4-(1H-ピラゾル-1-イル) -安息香酸から、説明29に詳述されるものに類似する手順で調製した。

【0140】

説明31

N-メチル-N-[4-(トリフルオロメチル) ベンジル] アミン

CH₂Cl₂ (10 mL) 中の4-(トリフルオロメチル) ベンジルアミン (1.0 mL、7.02ミリモル) および炭酸ジ-tert-ブチル (1.68 g、7.72ミリモル) の混合物を1時間攪拌した。その反応混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液に注ぎ入れてCH₂Cl₂で抽出し、有機層を合わせてMgSO₄で乾燥させ、真空中で濃縮して白色結晶性固体を得た。室温水浴内の、THF (20 mL) 中のこの粗製カルバメート (1.00 g、3.61ミリモル) の溶液にLiAlH₄ (0.69 g、18.1ミリモル) を10分にわたって少しずつ添加した。その後、その反応物を還流下に4時間加熱した。反応物を氷で冷却し、水 (1.6 mL) およびNaOH (2 N、1.3 mL) を添加することによってクエンチした。その灰色スラリーを濾過し、MeOHで洗浄した。MeOHを真空中で除去し、粗製生成物をCH₂Cl₂に取ってMgSO₄で乾燥させ、真空中で濃縮した。CH₂Cl₂中の5-10% MeOHプラス1% NH₃ 溶液 (MeOH中に2 M) で溶出するフラッシュカラムクロマトグラフィーによる精製で表題の化合物を得た。

【0141】

説明32

1-[4-(トリフルオロメチル) フェニル] エチルアミン

MeOH (15 mL) 中のNaCNBH₄ (0.48 g、7.6ミリモル) および3 Åモレキュラーシーブ (4 g) の懸濁液にNH₄OAc (6.15 g、80ミリモル) および4-(トリフルオロメチル) アセトフェノン (1.5 g、8.0ミリモル) を添加した。この反応物を室温、窒素の下で3日間攪拌した。その反応物を真空中で濃縮し、NaOH水溶液 (2 N) を添加することによってpH 12にpH調整した。反応物を酢酸エチルで抽出して有機層を合わせ、MgSO₄で乾燥させて真空中で溶媒を除去した。CH₂Cl₂中の5% MeOHで溶出するフラッシュカラムクロマトグラフィーによる精製で表題の化合物を得た。

【0142】

説明33

1, 3-ジフェニルプロピルアミン

表題の化合物を、1, 3-ジフェニルプロパン-1-オンから、説明32に詳述されるものに類似する手順で調製した。

【0143】

説明34

(3-フェニル-1, 2, 4-オキサジアゾル-5-イル) メチルアミン塩酸塩

5-クロロメチル-3-フェニル-1, 2, 4-オキサジアゾル [Synth. Commun. 1992, 22, 209] (90 g、0.5モル) およびヨウ化カリウム (45 g) の混合物をDMSO (400 mL) 中のカリウムフタルイミド (90 g、0.5モル) の懸濁液に激しい攪拌の下で一度に添加した。自己加熱が終了した後、混合物を130℃で15分間加熱し、冷却して水 (2.5 l) に注ぎ入れた。沈殿を濾過し、水で洗浄して風乾した。エタノール (1 l) 中の5% DMSOからの再結晶化で100 gの固体を得た。エタノール (2 l) 中のこの固体 (100 g、0.33モル) の懸濁液をグライム (0.5 l) で処理し、35から40℃に加熱してヒドラジン水和物 (18 g、0.35モル) で処理し、加熱して2時間還流させた。その混合物を濃塩酸 (100 mL) で希釈し

、4時間還流させた。冷却後、混合物を濾過し、エーテルで抽出して蒸発させた。その残渣を最少量の水に溶解し、塩基性化してエーテル(300ml)に取った。有機層を分離し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させて蒸発させた。その残渣を最少量の水に溶解し、塩酸で中和して蒸発させた。その粗製生成物をイソプロパノールから2回再結晶化し、乾燥させて表題の化合物(21g、20%)を得た。

【0144】

説明35

(2-ベンジル-1, 3-チアゾル-4-イル)メチルアミン

2-ベンジル-4-クロロメチルチアゾル [Pharmazie 1972, 27, 146] (223.7g、1モル)を液体アンモニア(600ml)と共にオートクレーブ内で24時間攪拌した。アンモニアを除去し、生成物を真空中で蒸留し [bp (0.02 mmHg) 141から144℃]、表題の化合物(102g、50%)を得た。

10

【0145】

説明36

[1-(2-メチルフェニル)-1H-ピラゾル-4-イル]メチルアミン

エタノール(21)中の1-(2-トリル)-ピラゾル-4-カルボキサルデヒド [米国特許第4, 220, 792号を参照] (186g、1モル)、塩酸ヒドロキシルアミン(104.2g、1.5モル)、および酢酸ナトリウム三水和物(204g)の混合物を1時間還流させた。その混合物を冷却し、水(81)で希釈して一晩放置した。沈殿を濾過し、1-(2-トリル)-ピラゾルオキシム(186g、92.5%)を得た。メタノール(600ml)中のトリルピラゾルオキシム(50.3g、0.25モル)およびアンモニア(200ml)をオートクレーブ内で、ラネーニッケル(10gのエタノール性懸濁液)の存在下、50℃、70気圧で水素化した。触媒を濾別し、メタノールで洗浄した。濾液を蒸発させ、残渣を真空中で蒸留して表題の化合物(43g、92%)を得た。

20

【0146】

説明37

3-シクロヘキシルプロピルアミン塩酸塩

窒素下の、エタノール(100ml)中の3-フェニル-1-プロピルアミン(5.26ml、0.04モル)の溶液に濃HCl(3ml)および酸化白金(0.5g、0.002モル)を添加した。これをParr装置上に置き、50psiで5日間水素化した。酸化白金(0.5g、0.002モル)を添加し、その混合物をさらに5日間水素化した。混合物を濾過し、蒸発させて表題の化合物(6.4g、98%)を得た。

30

【0147】

説明38

6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ[α][7]アヌレン-7-カルボン酸

TFH(550ml)中の7-(ニトロメチル)-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ[α][7]アヌレン(説明27; 96g、0.47モル)の溶液を-18℃に冷却し、-15から-5℃の温度を維持しながら、カリウムtert-ブトキシド(THF中1.6M、263ml、0.42モル)を滴下により30分にわたって添加した。

10分間攪拌した後、水(900ml)中のKMnO₄(111g、0.7モル)の溶液を、-3から3℃の温度を維持しながら、滴下により75分にわたって添加した。その混合物をGC分析が反応の完了を示すまで0℃で攪拌した。tert-ブチルメチルエーテル(500ml)、次いで飽和NaHSO₄水溶液(1000ml)を添加し、生じる混合物を乳白色スラリーが形成されるまで30分間攪拌した。このスラリーを濾過し、3N

40

NaOH(50ml)および水(100ml)の溶液、次いでtert-ブチルメチルエーテル(100ml)で洗浄した。3N NaOH(100ml)および6N NaOH(40ml)を添加することにより濾液のpHを8.6から12.5に調整した。相を分離し、水相にtert-ブチルメチルエーテル(500ml)を添加した。6N HCl(200ml)を用いて生じる混合物のpHを2に調整した。再度相を分離し、水相をtert-ブチルメチルエーテル(2×300ml)で抽出した。有機相を合わせ、Mg

50

SO_4 で乾燥させて濾過し、蒸発させて表題の化合物 (73 g、89%) をオフホワイトの固体として得た。

【0148】

説明39

2-ブロモ-6-フルオロベンズアルデヒド

0℃に冷却した、無水テトラヒドロフラン (200 ml) 中のジイソプロピルアミン (15.7 ml、112 ミリモル) の溶液に n-ブチルリチウム (ヘキサン中 2.5 M、44.8 ml、112 ミリモル) を滴下により添加した。添加が完了した後、混合物を -78℃に冷却し、3-フルオロプロモベンゼン (19.6 g、112 ミリモル) を10分にわたって添加した。その混合物を -78℃で1時間攪拌した後、N,N-ジメチルホルムアミド (9.72 ml、125 ミリモル) を滴下により5分にわたって添加した。混合物をさらに10分間攪拌した後、酢酸 (10 ml) および水 (350 ml) を添加した。その混合物を室温まで暖め、 Et_2O (250 + 150 ml) で抽出した。合わせた抽出物を水 (×2)、0.2 N HCl 、食塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させて蒸発させた。その残渣を、イソヘキサン中の 5% Et_2O で溶出するシリカでのカラムクロマトグラフィーによって精製し、表題の化合物 (20 g、88%) を白色固体として得た。

10

【0149】

説明40

2-フルオロ-6-[(トリメチルシリル)エチニル]ベンズアルデヒド

窒素雰囲気下の、無水N,N-ジメチルホルムアミド (250 ml) 中の2-ブロモ-6-フルオロベンズアルデヒド (説明39; 10.0 g、49.3 ミリモル) および (トリメチルシリル) アセチレン (13.94 ml、98.6 ミリモル) の溶液にトリエチルアミン (10.25 ml、73.95 ミリモル)、ヨウ化銅 (I) (0.94 g、4.93 ミリモル) および $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (1.73 g、2.47 ミリモル) を添加した。その混合物を脱気し、室温で一晩攪拌した。混合物を水 (600 ml) に注ぎ入れ、酢酸エチル (3×200 ml) で抽出した。合わせた有機層を水 (3×300 ml)、食塩水 (200 ml) で洗浄した後、 Na_2SO_4 で乾燥させて蒸発させた。その残渣を、イソヘキサン中の 5% Et_2O で溶出するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーによって精製し、表題の化合物 (10.38 g、95%) を得た。

20

【0150】

説明41

8-フルオロイソキノリン

2-フルオロ-6-[(トリメチルシリルシリル)エチニル]ベンズアルデヒド (説明40; 10.38 g、47.1 ミリモル) を Parr フラスコ内でメタノール中の 2 M アンモニア (235 ml、471 ミリモル) に溶解し、生じる混合物を Parr 装置 (約 35 psi が達成された) で振盪しながら 80℃で加熱した。反応物を冷却し、溶媒を蒸発させた。その残渣を、純粋なジクロロメタンからジクロロメタン中の 2% メタノールまでの勾配で溶出するシリカでのカラムクロマトグラフィーによって精製し、表題の化合物 (4.0 g、58%) を得た。

30

【0151】

説明42

8-フルオロ-5-ニトロイソキノリン

-5℃から 0℃に冷却した、濃硫酸 (10 ml) 中の 8-フルオロイソキノリン (説明41; 1.24 g、8.4 ミリモル) の溶液に濃硫酸 (5 ml) 中の硝酸カリウム (0.93 g、9.24 ミリモル) の溶液を徐々に10分にわたって添加した。その混合物を 0℃で30分間攪拌した後、反応が完了したことを TLC が示した。その混合物を氷 (100 g) に注ぎ、33% 水酸化アンモニウム水溶液を慎重に添加することによって塩基性化した。混合物をジクロロメタン (3×150 ml) で抽出し、合わせた有機層を食塩水で洗浄して Na_2SO_4 で乾燥させ、シリカゲルの 1 インチ栓を通して濾過した。そのシリカゲル栓を酢酸エチルおよびイソヘキサンの 1:1 混合液 150 ml でさらに洗浄した

40

50

。合わせた有機物を蒸発させ、表題の化合物（1.33 g、82%）を褐色固体として得た。

【0152】

説明43

8-フルオロイソキノリン-5-アミン

メタノール（100 ml）中の8-フルオロ-5-ニトロイソキノリン（説明42；1.33 g、6.9ミリモル）の窒素フラッシュした溶液に10%パラジウム付着炭素（500 mg）を添加し、生じる混合物を水素バルーンの下で3.5時間攪拌した。濾過によって触媒を除去し、濾液を乾燥するまで蒸発させた。その残渣を、ジクロロメタン中の2% MeOHで溶出するMPLC（Biota Flash（登録商標）40）によって精製し、表題の化合物（450 mg、40%）を黄色固体として得た。

10

【0153】

説明44

3-メチル-5-ニトロイソキノリン

3-メチルイソキノリン（2.14 g、14.9ミリモル）を、内部温度を10℃未満に保持しながら、氷冷濃 H_2SO_4 （10 ml）に少しずつ添加した。次に、濃 H_2SO_4 （2 ml）および発煙硝酸（2 ml）のニトロ化混合物を、内部温度を15℃未満に保持しながら、滴下により添加した。30分間攪拌した後、TLCが反応の完了を示した。この混合物を氷冷しながら過剰の4N NaOH水溶液（180 ml）に添加することによって酸を中和した。その混合物をジクロロメタン（2×150 ml）で抽出した後、乾燥させ（ Na_2SO_4 ）、蒸発させて粗製生成物（2.69 g）を黄色固体として得た。ジクロロメタン中の5%メタノールを溶出液として用いるフラッシュカラムクロマトグラフィーで、表題の化合物の純粋試料（660 mg）および約10%の異性体3-メチル-8-ニトロイソキノリンを含有するさらなる試料（1.95 g）が得られた。

20

【0154】

説明45

3-メチルイソキノリン-5-アミン

3-メチル-5-ニトロイソキノリン（説明44；660 mg、3.51ミリモル）をMeOH（30 ml）に溶解し、 PtO_2 触媒（120 mg）を添加した。その混合物を水素バルーンの下で1時間45分間攪拌した後、触媒を濾別し、さらなるメタノールで洗浄した。濾液を蒸発させ、ジクロロメタン中の5%メタノールを溶離液として用いるフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製し、表題の化合物（250 mg）を得た。

30

【0155】

説明46

1-クロロイソキノリン

ジクロロメタン（50 ml）中のイソキノリン-N-酸化物（5.52 g、38ミリモル）の溶液をジクロロメタン（50 ml）中のオキシ塩化リン（40 ml）の溶液に室温で15分にわたって添加した。その混合物を1時間攪拌した後、加熱して2時間還流させた。室温に冷却した後、混合物を氷水（500 ml）に注ぎ入れた。その後、その混合物をジクロロメタン（2×250 ml）で抽出し、合わせた有機層を10%炭酸カリウム水溶液（200 ml）、食塩水（200 ml）で洗浄し、次いで乾燥（ Na_2SO_4 ）させて蒸発させ、表題の化合物（5.0 g）を得た。

40

【0156】

説明47

1-クロロ-5-ニトロイソキノリン

1-クロロイソキノリン（説明46；4 g、24.4ミリモル）を説明44の方法に従ってニトロ化し、表題の化合物（3.88 g）を得た。

【0157】

説明48

1-クロロイソキノリン-5-アミン

50

銅 (I I) アセチルアセトネート (253 mg) をエタノール (10 ml) に懸濁させ、水素化ホウ素ナトリウム (366 mg) を一度に添加した。その混合物を5分間攪拌すると、その時間までに黒色懸濁液が現れた。次に、エタノール (20 ml) 中の1-クロロ-5-ニトロイソキノリン (説明47; 1.01 g、4.84ミリモル) の懸濁液を、水浴において冷却しながら、15分にわたって添加した; その混合物は泡立った。その混合物を室温で1時間攪拌した後、さらなる水素化ホウ素ナトリウム (160 mg) を添加し、攪拌をさらに1時間継続した。水 (100 ml) を添加した後、エタノールを蒸発させ、混合物を酢酸エチル (3×50 ml) で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ (Na₂SO₄)、蒸発させた。5%メタノール-ジクロロメタンを溶離液として用いるフラッシュクロマトグラフィーによる残渣の精製で表題の化合物 (210 mg) を得た。

10

【0158】

説明49

3-クロロイソキノリン

エタノール (150 ml) 中の1, 3-ジクロロイソキノリン (9.94 g、50.2ミリモル) およびヒドラジン水和物 (12.2 ml、251ミリモル) の混合物を還流下に1.5時間加熱した。次に、その反応物を室温に冷却し、エタノールを蒸発させた。その残渣をクロロホルムに懸濁させ、二酸化マンガン (20 g) を30分にわたって一度に添加した。気体の放出が観察された。これが収まった後、混合物を加熱して2時間還流させ、次いで濾過して蒸発させた。ジクロロメタンを溶離液として用いるフラッシュクロマトグラフィーによる残渣の精製で表題の化合物 (3.5 g) が得られた。

20

【0159】

説明50

3-クロロイソキノリン-5-アミン

3-クロロイソキノリン (説明49; 3.4 g、20.7ミリモル) を説明44の方法に従ってニトロ化し、粗製3-クロロ-5-ニトロイソキノリン (9 g) を得た。試料 (3.08 g) を、水 (50 ml) および5M HCl (4 ml) 中の鉄粉 (4.2 g、74ミリモル) の混合物に50℃で15分にわたって一度に添加した。この添加の後、混合物を85℃に2時間暖め、次いで、依然として暖めながら、濾過して鉄を除去した。濾液を塩基性化 (4N NaOH、約50 ml) した後、ジクロロメタン (3×150 ml) で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ (Na₂SO₄)、蒸発させて表題の化合物 (282 mg) を得た。

30

【0160】

説明51

6-アミノイソキノリン

ベンゾフェノンイミン (445 μL、2.64ミリモル) を室温で、THF (10 ml) 中の6-ブロモイソキノリン (500 mg、2.4ミリモル)、BINAP (60 mg、0.1ミリモル)、酢酸パラジウム (12 mg、0.05ミリモル) および炭酸セシウム (1.0 g、3.07ミリモル) の混合物に添加した。その混合物を脱気 (N₂×3) した後、還流下に窒素雰囲気下で16時間加熱した。次に、その反応物を室温に冷却して酢酸エチル (20 ml) および水 (20 ml) に分配し、水相を酢酸エチル (20 ml) で抽出した。合わせた有機相を蒸発させた後、THF (15 ml) に再溶解した。塩酸 (2N、水溶液、4 ml) を添加し、次に1時間攪拌した後、THFを蒸発させた。その混合物を酢酸エチル (20 ml) および3M HCl (50 ml) に分配し、水相を酢酸エチル (20 ml) で洗浄した。水相を塩基性化 (12N NaOH) した後、ジクロロメタン (3×50 ml) で抽出した。合わせた有機相を乾燥させ (Na₂SO₄)、蒸発させて表題の化合物 (360 mg) を得た。

40

【0161】

説明52

N-(2-ブロモベンジル)-2, 2-ジエトキシアセトアミド

エタノール (50 ml) 中のエチルジエトキシアセテート (20.0 g、114ミリモ

50

ル)の溶液に水(25 ml)中の水酸化ナトリウム(4.56 g、114ミリモル)の溶液を添加し、生じる混合物を還流下に5時間加熱した。その混合物を乾燥するまで蒸発させ、残渣を真空中で乾燥させた。生じる固体(22.75 g、0.13モル)を乾燥エーテル(88 ml)に溶解し、この混合物に塩化チオニル(13.3 g、0.11モル)を攪拌しながら10℃で10分間添加した。その反応混合物を還流下に30分間加熱した後、冷却した。トルエン(57 ml)およびピリジン(34 ml)中の2-ブロモベンジルアミン(20.73 g、0.11モル)の溶液を激しく攪拌しながらこの反応混合物に注ぎ入れた。これを還流下に30分間加熱した後、冷却した。その混合物を氷水に注ぎ入れ、トルエン(×3)で抽出した。有機抽出物を合わせ、最初に2% HCl、次いで水で洗浄した。溶媒を蒸発させ、残渣をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー(9:1ヘキサン:酢酸エチル)によって精製し、表題の化合物(15.6 g、44%)を得た。

10

【0162】

説明53

8-ブロモイソキノリン-3-オール

N-(2-ブロモベンジル)-2,2-ジエトキシアセトアミド(説明52;15.6 g、49ミリモル)を、攪拌しながら10から20℃で、濃H₂SO₄(78 ml)に慎重に添加した。その反応混合物を室温で16時間攪拌し、氷水に注ぎ入れて濾過した。濾液を33%水酸化アンモニウム水溶液で中和して生じる沈殿を濾過し、乾燥させて表題の化合物(10.1 g、91%)を得た。

20

【0163】

説明54

8-ブロモ-3-メトキシイソキノリン

窒素の下の、乾燥DMF(380 ml)中の8-ブロモイソキノリン-3-オール(説明53;7.3 g、0.03モル)および炭酸銀(13.6 g、0.05モル)の懸濁液にヨードメタン(2.25 ml、0.04モル)を添加した。その混合物を50℃で24時間攪拌した。さらなるヨードメタン(1 ml、0.015モル)を添加し、その混合物を50℃で64時間加熱した。混合物を冷却し、水(300 ml)および酢酸エチル(300 ml)を添加して十分に振盪した。その混合物をCelite(登録商標)を通して濾過して層を分離し、水層を酢酸エチル(3×50 ml)で抽出した。有機層を合わせ、~150 mlまで蒸発させ、水、次いで食塩水で2回洗浄した。次に、有機抽出物を蒸発させ、表題の化合物(1.7 g、22%)を得た。

30

【0164】

説明55

メチル3-メトキシイソキノリン-8-カルボキシレート

無水DMSO(12 ml)およびメタノール(8 ml)中の8-ブロモ-3-メトキシイソキノリン(説明54;1.6 g、7.0ミリモル)の溶液にトリエチルアミン(1.0 ml、7.0ミリモル)、酢酸パラジウム(30 mg、0.1ミリモル)および1,1'-ビス(ジフェニルホスフィン)フェロセン(75 mg、0.1ミリモル)を添加した。この混合物を通して一酸化炭素を3分間泡立てた後、その反応物を攪拌しながら80℃で44時間、一酸化炭素バルーンの下で加熱した。酢酸パラジウム(30 mg、0.1ミリモル)、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィン)フェロセン(75 mg、0.1ミリモル)、DMSO(4 ml)およびメタノール(6 ml)をその混合物に添加し、一酸化炭素を3分間通して泡立てた。反応物を再度80℃、一酸化炭素バルーンの下で5時間加熱した。混合物を冷却して食塩水(80 ml)を添加し、その混合物を酢酸エチル(3×20 ml)で抽出した。合わせた有機層を食塩水(50 ml)で洗浄し、K₂CO₃で乾燥させて蒸発させた。その残渣をシリカゲルでクロマトグラフィー処理し(19:1ジクロロメタン:メタノール)、表題の化合物(290 mg、20%)を得た。

40

【0165】

説明56

50

3-メトキシイソキノリン-8-カルボン酸

エタノール (10 ml) 中のメチル-3-メトキシイソキノリン-8-カルボキシレート (説明 55; 280 mg、1 ミリモル) の溶液に水 (6 ml) 中の水酸化カリウム (145 mg、3 ミリモル) を添加した。この混合物を還流下に 30 分間加熱し、冷却して蒸発によりエタノールを除去した。残留する水性混合物を 1 M HCl (3 ml) を用いて pH 5 に酸性化した。濾過によって固体を集め、真空オーブンにおいて乾燥させて、表題の化合物 (235 mg、90%) を得た。

【0166】

説明 57

イソキノリン-8-カルボン酸

THF (140 ml) を -78°C で n-ブチルリチウム (1.6 M ヘキサン、70 ml、112 ミリモル) に添加した。次に、8-ブロモイソキノリン (19 g、91.3 ミリモル) の冷 (-78°C) 溶液を添加した。その反応物を -78°C で 15 分間攪拌した後、乾燥 CO₂ ガスを溶液を通して 30 分間泡立てた。その後、冷却を取り除き、混合物を 1 時間にわたって 0°C に暖めた。THF を真空中で除去した後、NaOH 水溶液 (2 N、300 ml) を添加した。その混合物を tert-ブチルメチルエーテル (300 ml、次いで 2 × 100 ml) で洗浄し、合わせた有機層を NaOH 水溶液 (2 N、50 ml) で戻し抽出した。合わせた水相を、6 N HCl を添加することによって pH 4.5 に調整した。そのスラリーを氷浴を用いて 15°C に冷却した。沈殿を濾過によって集め、水 (2 × 100 ml)、イソプロパノール (100 ml)、アセトン (100 ml) および tert-ブチルメチルエーテル (100 ml) で洗浄して、表題の化合物 (8.62 g) を得た。

10

20

【0167】

説明 58

[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]イソシアネート

4-(トリフルオロメチル)フェニル酢酸 (1.79 g、8.77 ミリモル) を室温でジクロロメタン (20 ml) に溶解した。塩化オキザリル (0.92 ml、10.5 ミリモル)、次いで DMF (2 滴) を添加した。その反応物を 4 時間攪拌したところ、その後泡立ちが収まった。次いで、ジクロロメタンおよび過剰の塩化オキザリルを蒸発させた。その酸塩化物を DCM (20 ml) に再溶解し、水 (15 ml) 中のナトリウムアジド (0.63 g、9.65 ミリモル) および臭化テトラブチルアンモニウム (300 mg、0.88 ミリモル) の溶液に一度に注ぎ入れた。その混合物を 15 分間攪拌した後、層を分離し、水層をさらなるジクロロメタン (30 ml) で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ (Na₂SO₄)、蒸発させて油を得、それをフラッシュカラム (50% ジクロロメタン-ヘキサン) によって精製した。そのように生成されたアシルアジド (1.54 g) をジクロロメタン (20 ml) に溶解し、還流下に加熱して表題の化合物を定量的に得た。続く調製において用いるため、ジクロロメタン中の 0.33 M 溶液が得られるように容積を調整した。

30

【0168】

説明 59

[4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]イソシアネート

4-(トリフルオロメトキシ)フェニル酢酸から、説明 58 の方法に従って調製した。

40

【0169】

尿素の合成:

尿素は、他に述べられない限り、2つの方法の一方を用いて合成した。通常の手順はカルボン酸を用いて開始し、これが、ジフェニルホスホリルアジドおよびトリエチルアミンを用いる処理で、クルチウス反応を受ける。次に、アミンを添加することによって in situ で形成されたイソシアネートをトラップし、全てはワンポットで行う。代わりに、アミンを予め形成されたイソシアネートと反応させることによって尿素を形成する。説明 1 から 58 において言及されていない尿素前駆体は公知化合物である。

50

【0170】

説明60

カルボン酸およびアミンから尿素を合成するための代表的なワンポット手順

トルエン (5 ml) 中のカルボン酸 (0.30 mmol)、ジフェニルホスホリルアジド (65 μ l、0.30 mmol) およびトリエチルアミン (42 μ l、0.30 mmol) の混合物を還流下に1時間加熱した。この混合物に適切なアミン (0.30 mmol) を添加し、その反応物を還流下に18時間加熱した。冷却した反応混合物を乾燥するまで蒸発させた後、フラッシュカラムクロマトグラフィー、調製用薄層クロマトグラフィーまたは質量指向性HPLCのいずれかによって精製した。アミン塩酸塩については、過剰当量のトリエチルアミンを添加した。

10

【0171】

説明61

イソシアネートおよびアミンから尿素を合成するための代表的なワンポット手順

アミン (0.30 mmol) およびイソシアネート (0.35 mmol) をジクロロメタン (10 ml) に溶解した後、必要であるならば出発アミンが消費されるまで、室温または還流下に攪拌した。生成物を濾過によって集め、少量のジクロロメタンで洗浄した。生成物が晶出しなかった場合、溶媒を蒸発させ、フラッシュカラムクロマトグラフィー、調製用薄層クロマトグラフィーまたは質量指向性HPLCのいずれかによって精製を行った。

20

【0172】

説明62

3-(トリフルオロメチル)イソキノリン

1-クロロ-3-(トリフルオロメチル)イソキノリン [WO 01/92233を参照] (2.0 g、8.64 mmol) を説明49の方法に従って脱塩素化し、表題の化合物 (1.42 g) を得た。

【0173】

説明63

5-ニトロ-3-(トリフルオロメチル)イソキノリン

3-(トリフルオロメチル)イソキノリン (説明62; 1 g、5.0 mmol) を説明44の方法に従ってニトロ化し、表題の化合物 (1.1 g) を得た。

30

【0174】

説明64

3-(トリフルオロメチル)イソキノリン-5-アミン

5-ニトロ-3-(トリフルオロメチル)イソキノリン (説明63; 1 g、4.13 mmol) を説明43の方法に従って水素化し、表題の化合物 (0.48 g) を得た。

【0175】

説明65

1-クロロ-3-エチル-5-ニトロイソキノリン

1-クロロ-3-エチルイソキノリン [WO 01/92233を参照] (2.0 g、10.4 mmol) を説明42の方法に従ってニトロ化し、表題の化合物 (2.37 g、96%) を得た。

40

【0176】

説明66

1-クロロ-3-エチルイソキノリン-5-アミン

1-クロロ-3-エチル-5-ニトロイソキノリン (説明65; 2.0 g、8.4 mmol) を説明50の方法に従って還元し、表題の化合物 (1.2 g、69%) を得た。

【0177】

説明67

1-メチル-5-ニトロイソキノリン

説明44の手順による1-メチルイソキノリンのニトロ化によって調製した。

50

【0178】

説明68

1-メチルイソキノリン-5-アミン

説明45の手順による1-メチル-5-ニトロイソキノリン(説明67)の還元によって調製した。

【0179】

説明69

2, 4-ジフルオロ-6-ベンズアルデヒド

0℃に冷却した、ジクロロメタン(150ml)中の3, 5-ジフルオロアニソール(25g; 175ミリモル)の溶液に四塩化チタン(30.7ml; 280ミリモル)を添加した。この混合物にジクロロメチルメチルエーテル(15.8ml; 175ミリモル)を滴下により10分にわたって添加し、添加が完了した後、混合物を室温で1時間攪拌した。その反応物を氷/水(500ml)に注ぎ、DCM(3×300ml)で抽出した。合わせたDCM層を水(500ml)、飽和NaCl(200ml)で洗浄してNa₂SO₄で乾燥させ、濾過して蒸発させた。その残渣を、イソヘキサン中の15%Et₂Oからイソヘキサン中30%Et₂Oに上昇する勾配で溶出するシリカでのカラムクロマトグラフィーによって精製し、表題の化合物(11.2g、37%)を白色固体として得た。

10

【0180】

説明70

2, 4-ジフルオロ-6-ヒドロキシベンズアルデヒド

-78℃で冷却した、無水ジクロロメタン(500ml)中の2, 4-ジフルオロ-6-メトキシベンズアルデヒド(説明69、11.2g; 77.8ミリモル)の溶液に三臭化ホウ素(9.47ml; 85.58ミリモル)を滴下により10分にわたって添加した。添加が完了した後、混合物を室温に暖め、一晚攪拌した。その混合物を氷/水(1リットル)に注ぎ、DCM(3×400ml)で抽出した。合わせた有機層を水(1リットル)、飽和NaCl(500ml)で洗浄してNa₂SO₄で乾燥させ、濾過して蒸発させた。その残渣を、10%ジエチルエーテル/イソヘキサンで溶出するシリカでのカラムクロマトグラフィーによって精製し、表題の化合物(9.2g、75%)をオレンジ色の油として得た。

20

【0181】

説明71

2, 4-ジフルオロ-6-プロプ-1-イニルベンズアルデヒド

無水ジクロロメタン(100ml)中の2, 4-ジフルオロ-6-ヒドロキシベンズアルデヒド(説明70、9.20g; 58.2ミリモル)およびトリエチルアミン(8.92ml; 64.02ミリモル)の氷浴冷却混合物に無水トリフルオロメタンスルホン酸(11.75ml; 69.84ミリモル)を滴下により10分にわたって添加し、生じる混合物を室温で1時間攪拌した。その混合物を水(300ml)で洗浄し、水相をDCM(100ml)で抽出した。合わせた有機層を飽和NaCl(100ml)で洗浄してNa₂SO₄で乾燥させ、シリカの1インチ栓を通して濾過し、蒸発させた。大きい(容量200ml)密封管内に収容された、無水N,N-ジメチルホルムアミド(80ml)中の残渣(14.4g; 49.6ミリモル)およびトリエチルアミン(10.37ml; 74.4ミリモル)を-78℃に冷却し、容積が約10ml増加するまでプロピングスを通して泡立てた。この混合物にPd(PPh₃)₂Cl₂(1.74g; 2.48ミリモル)およびCuI(449mg; 4.96ミリモル)を添加し、所定の位置に蓋をして管を室温にした。反応物を2時間攪拌した後、反応が完了したことをTLCが示した。その混合物を水(500ml)に注ぎ、EtOAc(3×150ml)で抽出した; 合わせたEtOAc層を水(3×400ml)、飽和NaCl(150ml)で洗浄してNa₂SO₄で乾燥させ、シリカの1インチ栓を通して濾過し、蒸発させて表題の化合物(8.7g、97%)を得た。

30

40

【0182】

50

説明 7 2

6, 8-ジフルオロ-3-メチルイソキノリン

2, 4-ジフルオロ-6-プロプ-1-イニルベンズアルデヒド (説明 7 1、8. 7 g ; 48. 8 ミリモル) およびメタノール (244 ml ; 488 ミリモル) 中の 2. 0 M アンモニアの混合物を 80℃ で、Parr 装置 (約 35 psi が達成された) において 5 時間、一緒に加熱した。冷却した混合物を蒸発させ、残渣を、100% ジクロロメタンで溶出するシリカでのカラムクロマトグラフィーによって精製し、表題の化合物 (5. 2 g、59%) を褐色固体として得た。

【0183】

説明 7 3

6, 8-ジフルオロ-3-メチルイソキノリン-5-アミン

濃硫酸 (7. 5 ml) 中の 6, 8-ジフルオロ-3-メチルイソキノリン (説明 7 2、1. 2 g ; 5. 35 ミリモル) の氷浴冷却溶液に発煙硝酸 (1 ml) および濃硫酸 (1 ml) の混合物を滴下により添加し、生じる混合物を 0℃ で 30 分間攪拌した。氷/水 (100 ml) に注ぎ、NaHCO₃ を少しづつ添加することにより塩基性化した後、EtOAc (3×100 ml) で抽出した。合わせた EtOAc 層を窒素でフラッシュし、スパテル端一杯の 5% パラジウム付着炭素を添加して、反応物を水素バルーンの下で 3 時間攪拌した。触媒を濾過によって除去し、濾液を蒸発させた。その残渣を、DCM 中の 1% MeOH + 0. 5% NH₄ OH で溶出するシリカでのカラムクロマトグラフィーによって精製し、表題の化合物 (930 mg、89%) を得た。

10

20

【0184】

説明 7 4

3-メチル-7-(トリフルオロメチル) イソキノリン-5-アミン

2, 4-ジフルオロ-6-ヒドロキシベンズアルデヒドの代わりに 2-ヒドロキシ-5-トリフルオロメチルベンズアルデヒド [WO-A-9962902 を参照] を用い、それぞれ説明 7 1、7 2、および 7 3 の手順に従って調製した。

【0185】

説明 7 5

2-フルオロ-6-プロプ-1-イニルベンズアルデヒド

大きい (容量 200 ml) 密封管に収容されている、無水 N, N-ジメチルホルムアミド (75 ml) 中の 2-プロモ-6-フルオロベンズアルデヒド [Tetrahedron Letters (1992), 33 (49), 7499-7502 を参照] (4. 0 g ; 19. 7 ミリモル) およびトリエチルアミン (4. 12 ml ; 29. 5 ミリモル) の混合物を -78℃ に冷却し、容積が約 10 ml 増加するまでプロピングスを通して泡立てた。この混合物に Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0. 69 g ; 0. 99 ミリモル) および CuI (180 mg ; 1. 97 ミリモル) を添加し、所定の位置に蓋をして、管を室温にして 4 時間攪拌したところ、その後 TLC が反応の完了を示した。この混合物を水 (500 ml) に注ぎ、EtOAc (3×150 ml) で抽出した。合わせた EtOAc 層を水 (3×400 ml)、飽和 NaCl (150 ml) で洗浄して Na₂SO₄ で乾燥させ、シリカの 1 インチ栓を通して濾過し、蒸発させて表題の化合物 (3. 2 g、100%) を得た。

30

40

【0186】

説明 7 6

8-フルオロ-3-メチルイソキノリン-5-アミン

2, 4-ジフルオロ-6-プロプ-1-イニルベンズアルデヒドの代わりに 2-フルオロ-6-プロプ-1-イニルベンズアルデヒド (説明 7 5) を用い、それぞれ説明 7 2 および 7 3 の手順に従って調製した。

【0187】

説明 7 7

(2-プロモ-4-フルオロフェニル) メタノール

50

−10℃の、無水THF（300ml）中の2-ブロモ−4-フルオロ安息香酸（20g；91ミリモル）の溶液にボランテトラヒドロフラン錯体（THF中の1.0M溶液）（136.5ml；136.5ミリモル）を滴下により添加した。添加が完了した後、反応物を室温で4時間攪拌した。水（20ml）を滴下により添加することによって反応をクエンチした。この混合物に飽和 K_2CO_3 （200ml）および水（300ml）を添加した。有機層を分離し、水層を Et_2O （2×300ml）で抽出した。合わせた有機物を水（2×500ml）、飽和 $NaCl$ （200ml）で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させて濾過し、蒸発させて表題の化合物（18g、96%）を白色固体として得た。

【0188】

説明78

2-ブロモ−4-フルオロベンズアルデヒド

無水ジクロロメタン（300ml）中の塩化オキザリル（8.43ml；96.58ミリモル）の−78℃冷却溶液にジメチルスルホキシド（13.71ml；193.16ミリモル）を滴下により添加した。その混合物を−78℃で5分間攪拌した後、無水ジクロロメタン（150ml）中の（2-ブロモ−4-フルオロフェニル）メタノール（説明77、18g；87.8ミリモル）の溶液を徐々に添加した。生じる混合物を−78℃で15分間攪拌した後、トリエチルアミン（36.71ml；263.4ミリモル）を添加し、その混合物を1時間にわたって室温に暖めた。その混合物を水（2×500ml）、飽和 $NaCl$ （200ml）で洗浄して Na_2SO_4 で乾燥させ、シリカゲルの2インチ栓を通して濾過し、蒸発させて表題の化合物（16g、89%）を白色固体として得た。

10

20

【0189】

説明79

6-フルオロ−3-メチルイソキノリン−5-アミン

2-ブロモ−6-フルオロベンズアルデヒドの代わりに2-ブロモ−4-フルオロベンズアルデヒド（説明78）を用い、それぞれ説明75、72、および73の手順に従って調製した。

【0190】

説明80

2-ヒドロキシ−5-メトキシ−3-ニトロベンズアルデヒド

酢酸（120ml）中の5-メトキシサリチルアルデヒド（22.52g；148ミリモル）の溶液に酢酸（25ml）中の発煙硝酸（7.1ml）の混合物を滴下により1時間にわたって添加した。添加が完了した後、混合物を室温で5時間攪拌した。沈殿を濾過によって除去し、エタノールで洗浄し、乾燥させて表題の化合物（20.3g、69%）を明黄色固体として得た。

30

【0191】

説明81

2-ホルミル−4-メトキシ−6-ニトロフェニルトリフルオロメタンスルホネート

無水ジクロロメタン（150ml）中の2-ヒドロキシ−5-メトキシ−3-ニトロベンズアルデヒド（説明80、11.00g；55.8ミリモル）およびトリエチルアミン（10.11ml；72.54ミリモル）の氷浴冷却溶液に無水トリフルオロメタンスルホン酸（11.73ml；69.75ミリモル）を徐々に添加し、生じる混合物を室温で1.5時間攪拌した。その混合物を水（250ml）で洗浄して Na_2SO_4 で乾燥させ、シリカの1.5インチ栓を通して濾過し、蒸発させて表題の化合物（17g、92%）を黄色油として得た。

40

【0192】

説明82

7-メトキシイソキノリン−5-アミン

2-ブロモ−6-フルオロベンズアルデヒドの代わりに2-ホルミル−4-メトキシ−6-ニトロフェニルトリフルオロメタンスルホネート（説明81）を用い、それぞれ説明40、41、および43の手順に従って調製した。

50

【0193】

説明83

1, 3-ジメチルイソキノリン-5-アミン

3-メチルイソキノリンの代わりに1, 3-ジメチルイソキノリン (Chem Lett. 1983, 5, 791) を用い、それぞれ説明44および43の手順に従って調製した。

【0194】

説明84

4-クロロ-2-ホルミル-6-ニトロフェニルトリフルオロメタンスルホネート

5-メトキシサリチルアルデヒドの代わりに5-クロロサリチルアルデヒドを用い、それぞれ説明80および81の手順に従って調製した。

【0195】

説明85

7-クロロ-3-メチル-5-ニトロイソキノリン

2-ブロモ-6-フルオロベンズアルデヒドの代わりに4-クロロ-2-ホルミル-6-ニトロフェニルトリフルオロメタンスルホネート (説明84) を用い、それぞれ説明75および72の手順に従って調製した。

【0196】

説明86

7-クロロ-3-メチルイソキノリン-5-アミン

メタノール (30 ml) 中の7-クロロ-3-メチル-5-ニトロイソキノリン (説明85; 300 mg、1.35ミリモル) の窒素フラッシュした溶液にスパーテル端一杯の、鉛が混入したパラジウム5%付着炭酸カルシウム (リンドラー触媒) を添加し、生じる混合物を水素バルーンの下で一晩攪拌した。触媒を濾過によって除去し、濾液を蒸発させた。その残渣をメタノール (20 ml) に溶解してシリカゲル (2 g) を添加し、乾燥するまで蒸発させた。シリカゲルカラムにのせてDCM中の1% MeOH + 0.5% NH₄OHで溶出することで、表題の化合物 (190 mg、73%) をオレンジ色の固体として得た。

20

【0197】

説明87

7-クロロイソキノリン-5-アミン

2-ブロモ-6-フルオロベンズアルデヒドの代わりに4-クロロ-2-ホルミル-6-ニトロフェニルトリフルオロメタンスルホネート (説明84) を用い、それぞれ説明40、41および86の手順に従って調製した。

30

【0198】

説明88

8-フルオロ-3-メトキシイソキノリン-5-カルボン酸

2-ブロモベンジルアミンの代わりに6-ブロモ-2-フルオロベンジルアミンを用い、それぞれ説明52、53、54、55、および56の手順に従って調製した。

40

【0199】

説明89

6-フルオロイソキノリン-5-アミン

2-ブロモ-6-フルオロベンズアルデヒドの代わりに2-ブロモ-4-フルオロベンズアルデヒド (説明78) を用い、それぞれ説明40、41、44および43の手順に従って調製した。

【0200】

説明90

7-フルオロイソキノリン-5-アミン

2-ブロモ-4-フルオロ安息香酸の代わりに2-ブロモ-5-フルオロ安息香酸を用い、それぞれ説明77、78、40、41、44および43の手順に従って調製した。

50

【0201】

説明91

4-メチルイソキノリン-5-アミン

3-メチルイソキノリンの代わりに4-メチルイソキノリン (Tet. Lett. 1987, 28 (44), 5291) を用い、それぞれ説明44および43の手順に従って調製した。

【0202】

説明92

8-(トリフルオロメチル)イソキノリン

トルエン (75 ml) 中の2-トリフルオロメチルベンズアルデヒド (15 g; 86ミリモル) およびアミノアセトアルデヒドジメチルアセタール (9.37 ml; 86ミリモル) の混合物を還流下に、ディーン/スターク条件下で2時間加熱した。冷却した反応混合物を乾燥するまで蒸発させ、残渣を140℃で濃硫酸 (200 ml) に滴下により添加した; 添加が完了した後、加熱を30分間継続し、次いでその温混合物を氷に注いだ。その混合物を濾過し、冷却しながら4N NaOHを添加することによって濾液を塩基性化した。その塩基性溶液をEt₂O (×3) で抽出し、合わせたEt₂O層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過して蒸発させた。その残渣をDCMに溶解し、シリカの短栓を通して濾過し、蒸発させて1.2 g (収率7%) を得た。

10

【0203】

説明93

8-(トリフルオロメチル)イソキノリン-5-アミン

3-メチルイソキノリンの代わりに8-(トリフルオロメチル)イソキノリン (説明92) を用い、それぞれ説明44および43の手順に従って調製した。

20

【0204】

説明94

2-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル

無水メタノール (110 ml) 中の2-ニトロ-4-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル (22.48 g、104ミリモル) の溶液にメタノール (24.72 ml、114.4ミリモル) 中の25%ナトリウムメトキシドを滴下により添加し、生じる混合物を室温で1時間攪拌した。水 (110 ml) を添加し、生じる固体を濾過によって集めた。それらの固体をDCM (150 ml) に溶解して飽和NaCl (75 ml) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させて濾過し、蒸発させて表題の化合物 (19 g、91%) を白色固体として得た。

30

【0205】

説明95

2-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)安息香酸

エタノール (150 ml) 中の2-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル (説明94; 19 g、94.4ミリモル) の溶液に水 (100 ml) 中の水酸化カリウム (26.43 g; 472ミリモル) の溶液を添加し、生じる混合物を還流下に一晚加熱した。その混合物を冷却してエタノールを蒸発によって除去し、生じる水相をジエチルエーテルで抽出した後、5N HClで酸性化した。次に、酸性水相をEtOAc (3×200 ml) で抽出し、合わせた有機層を水、飽和NaClで洗浄してNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、蒸発させて表題の化合物 (19.91 g、95%) を得た。

40

【0206】

説明96

2-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)ベンズアルデヒド

2-ブロモ-4-フルオロ安息香酸の代わりに2-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)安息香酸 (説明95) を用い、それぞれ説明77および78の手順に従って調製した。

【0207】

50

説明 9 7

2-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)ベンズアルデヒド

無水N, N-ジメチルホルムアミド(100 ml)中の2-メトキシ-4-トリフルオロメチルベンズアルデヒド(説明96; 18 g、88ミリモル)および塩化リチウム(11.19 g; 264ミリモル)の混合物を還流下に3時間攪拌した。その混合物を冷却し、水(200 ml)に注ぎ入れた後、1N HClを添加することによって酸性化した。その混合物をエーテル(3×200 ml)で抽出した後、合わせたエーテル層を水(2×500 ml)、飽和NaCl(100 ml)で洗浄してNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、蒸発させて表題の化合物(16.25 g、97%)を得た。

【0208】

10

説明 9 8

6-(トリフルオロメチル)イソキノリン-5-アミン

2-ヒドロキシ-5-メトキシ-3-ニトロベンズアルデヒドの代わりに2-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)ベンズアルデヒド(説明97)を用い、それぞれ説明81、40、41、44、および43の手順に従って調製した。

【0209】

説明 9 9

7-(トリフルオロメチル)イソキノリン-5-アミン

2-ヒドロキシ-5-メトキシ-3-ニトロベンズアルデヒドの代わりに2-ヒドロキシ-5-(トリフルオロメチル)ベンズアルデヒド[W O-A-9962902を参照]を用い、それぞれ説明81、40、41、44、および43の手順に従って調製した。

20

【0210】

説明 1 0 0

5-フルオロ-1-メチルインデン

乾燥THF(100 ml)中の5-フルオロ-1-インダノン(25 g、0.17モル)の溶液を乾燥THF(50 ml)中の臭化メチルマグネシウム(ジエチルエーテル中3Nの70 ml、0.21モル)の溶液に0℃で滴下により添加した。その混合物をRTで一晩攪拌した。その反応混合物をHCl水溶液でpH1にクエンチし、酢酸エチル(3×100 ml)で抽出した。合わせた有機層を食塩水で洗浄してMgSO₄で乾燥させ、蒸発させて表題の化合物を油として得た(22.3 g、91%)。

30

【0211】

説明 1 0 1

6-フルオロ-1-メチルイソキノリン

メタノール(350 ml)中の5-フルオロ-1-メチルインデン(説明100、22.3 g、0.15モル)の溶液を-78℃に冷却し、9.5時間オゾン処理した。その反応混合物を窒素でパージし、冷却浴から取り出した。重炭酸ナトリウム(20 g)および硫化ジメチル(30 ml)を添加し、反応混合物をRTで6時間攪拌した。その後、水酸化アンモニウム(200 ml)を添加し、反応混合物をRTで48時間攪拌した。生じる混合物を水(1リットル)に注ぎ入れ、ジクロロメタン(3×400 ml)で抽出した。有機抽出物を合わせ、水および食塩水で洗浄し、MgSO₄で乾燥させて蒸発させた。その残渣を、1%MeOH/99%DCMの系を溶離液として用いるフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製し、表題の化合物(1.4 g、5.8%)を得た。

40

【0212】

説明 1 0 2

6-フルオロ-1-メチル-5-ニトロイソキノリン

説明44の手順に従って6-フルオロ-1-メチルイソキノリン(説明101)をニトロ化することによって調製し、表題の化合物(530 mg、30%)を得た。

【0213】

説明 1 0 3

6-フルオロ-1-メチルイソキノリン-5-アミン

50

説明 4 3 の手順に従って 6-フルオロ-1-メチル-5-ニトロイソキノリン (説明 1 0 2) を還元することによって調製し、表題の化合物 (4 3 5 m g、9 6 %) を得た。

【0 2 1 4】

説明 1 0 4

5-ニトロイソキノリン-1-カルボン酸

イソキノリン-1-カルボン酸 (3. 9 8 g、2 3. 0 ミリモル) を 0 °C で濃硫酸 (1 6 m l) に溶解した。濃硫酸 (5 m l) および発煙硝酸 (5 m l) の混合物を 1 0 分にわたって添加し、その反応物を 0 °C でさらに 1 時間攪拌した後、氷-水 (4 0 0 m l) に注ぎ入れた。固体を濾過によって集めた後、水 (1 0 0 m l)、エタノール (1 0 0 m l) およびエーテル (1 0 0 m l) で洗浄し、次いで真空下で乾燥させて表題の化合物 (4. 1 g、8 2 %) を得た。

10

【0 2 1 5】

説明 1 0 5

メチル 5-ニトロイソキノリン-1-カルボキシレート

炭酸カリウム (2 3 g、1 6 7 ミリモル) を N, N-ジメチルホルムアミド (5 0 m l) 中の 5-ニトロイソキノリン-1-カルボン酸 (説明 1 0 4、2. 7 g、1 2. 4 ミリモル) の溶液に室温で添加した。その後、ヨードメタン (1. 0 m l、1 6. 1 ミリモル) を添加し、その反応物を室温で 2 0 時間攪拌した。水 (3 0 0 m l) を添加し、その混合物を酢酸エチル (2 × 2 0 0 m l) で抽出した。合わせた有機相を水 (2 × 1 0 0 m l)、食塩水 (1 0 0 m l) で洗浄した後、乾燥 (N a₂ S O₄) させて蒸発させた。酢酸エチル-イソヘキサン (7 : 1 3 から 1 : 1 に増加) で溶出するカラムクロマトグラフィーによる残渣の精製で、表題の化合物 (5 5 8 m g、1 9 %) を得た。

20

【0 2 1 6】

説明 1 0 6

メチル 5-アミノイソキノリン-1-カルボキシレート

説明 4 5 の手順に従ってメチル 5-ニトロイソキノリン-1-カルボキシレート (説明 1 0 5) を還元することによって調製した。

【0 2 1 7】

説明 1 0 7

メチル 5-アミノイソキノリン-3-カルボキシレート

イソキノリン-1-カルボン酸の代わりにイソキノリン-3-カルボン酸を用い、それぞれ説明 1 0 4、1 0 5 および 1 0 6 の手順に従って調製した。

30

【0 2 1 8】

説明 1 0 8

3-クロロ-5-ニトロイソキノリン

3-クロロイソキノリン (説明 4 9 ; 3. 4 g、2 0. 7 ミリモル) を説明 4 4 の方法に従ってニトロ化した。塩基を添加した後、固体を濾別して粗製 3-クロロ-6-ニトロイソキノリン (9 g) を得た。試料 (6. 8 g) を酢酸エチルおよび 1 0 % K₂ C O₃ 水溶液 (2 0 0 m l) に分配した。有機層をさらなる酢酸エチル (1 0 0 m l) で抽出し、合わせた有機相を乾燥させ (N a₂ S O₄)、蒸発させて表題の化合物 (2. 1 0 g、6 4 %) を得た。

40

【0 2 1 9】

説明 1 0 9

3-(ジメチルアミノ) イソキノリン-5-アミン

3-クロロ-5-ニトロイソキノリン (説明 1 0 8、1 6 0 m g、0. 7 6 7 ミリモル) を 3 3 % エタノール性ジメチルアミン (6 m l) に溶解した後、その混合物を密封管内において 1 0 0 °C で 2. 5 時間加熱した。室温に冷却した後、溶媒および過剰のジメチルアミンを蒸発させ、説明 4 5 の手順に従って残渣を還元し、表題の化合物 (8 5 m g、5 9 %) を得た。

【0 2 2 0】

50

説明 1 1 0

2- (4-ヒドロキシブト-1-イニル) ベンズアルデヒド

無水N, N-ジメチルホルムアミド (150 ml) 中の2-ブロモベンズアルデヒド (10 g、54ミリモル) の溶液に3-ブチン-1-オール (6.13 ml、81ミリモル) およびトリエチルアミン (11.3 ml、81ミリモル)、次いでヨウ化銅 (I) (490 mg、5.4ミリモル) およびPd (PPh₃)₂Cl₂ (1.9 g、2.7ミリモル) を添加し、その混合物を3回脱気して室温で一晩攪拌した。その混合物を水 (600 ml) に注ぎ入れ、EtOAc (3×150 ml) で抽出した；合わせたEtOAc層を水 (2×250 ml)、飽和NaCl (100 ml) で洗浄した後、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過して蒸発させた。その残渣を、イソヘキサン中の50% Et₂Oで溶出するシリカでのカラムクロマトグラフィーによって精製し、表題の化合物 (8.5 g、90%) をオレンジ色の油として得た。

10

【0221】

説明 1 1 1

3- (2-ヒドロキシエチル) イソキノリン

Parrrフラスコに収容されている、2Mメタノール性アンモニア (122 ml、244ミリモル) 中の2- (4-ヒドロキシブト-1-イニル) ベンズアルデヒド (説明 1 1 0；8.50 g、48.8ミリモル) の溶液を80℃で2時間加熱した (約35 psiが達成された)。冷却した混合物を蒸発させ、その残渣を、DCM中の1% MeOH + 0.5% NH₄OHからDCM中の5% MeOH + 0.5% NH₄OHに上昇する勾配で溶出するシリカでのカラムクロマトグラフィーによって精製し、表題の化合物 (6.2 g、73%) をベージュ色の固体として得た。

20

【0222】

説明 1 1 2

3- (2-アジドエチル) イソキノリン

無水ジクロロメタン (100 ml) 中の3- (2-ヒドロキシエチル) イソキノリン (説明 1 1 1；4.85 g、28ミリモル) およびトリエチルアミン (5.07 ml、36.4ミリモル) の氷浴冷却溶液に塩化メタンスルホニル (2.49 ml、32.2ミリモル) を徐々に添加し、生じる混合物を室温で1時間攪拌した。その混合物を水 (200 ml)、飽和NaCl (100 ml) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過して蒸発させた。その残渣を無水N, N-ジメチルホルムアミド (100 ml) に溶解してナトリウムアジド (2.00 g、30.8ミリモル) を添加し、生じる混合物を室温で4日間攪拌した。その混合物を水 (400 ml) に注ぎ入れ、EtOAc (3×100 ml) で抽出した。合わせたEtOAc層を水 (3×200 ml)、飽和NaCl水溶液 (100 ml) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させて濾過し、蒸発させて表題の化合物 (5.6 g、100%) を得た。

30

【0223】

説明 1 1 3

3- (2-アミノエチル) イソキノリン

無水テトラヒドロフラン (50 ml) 中の3- (2-アジドエチル) イソキノリン (説明 1 1 2；5.6 g、28.3ミリモル) の溶液にトリフェニルホスフィン (14.85 g、56.6ミリモル) および水 (0.509 ml、28.3ミリモル) を添加し、生じる混合物を室温で一晩攪拌した。その混合物をBond-elut SCXカートリッジに直接のせ、TLCがトリフェニルホスフィンの完全な溶出を示すまでメタノールで溶出した。その後、その生成物をメタノール中の2.0Mアンモニアで溶出した。塩基性画分を集め、蒸発させて表題の化合物 (2.7 g、55%) を得た。

40

【0224】

説明 1 1 4

エチル 2-イソキノリン-3-イルエチルカルバメート

無水ジクロロメタン (75 ml) 中の3- (2-アミノエチル) イソキノリン (説明 1

50

13 ; 2. 70 g、15. 7ミリモル) およびトリエチルアミン (2. 84 ml、20. 41ミリモル) の氷浴冷却溶液にエチルクロロホルメート (1. 65 ml、17. 27ミリモル) を徐々に添加し、生じる混合物を室温で1時間攪拌した。その混合物を水、飽和NaClで洗浄してNa₂SO₄で乾燥させ、濾過して蒸発させた。その残渣を、DCMからDCM中の2% MeOH + 0. 5% NH₄OHに上昇する勾配で溶出するシリカでのカラムクロマトグラフィーによって精製し、表題の化合物 (2. 27 g、59%) を得た。

【0225】

説明115

エチル2- (5-アミノイソキノリン-3-イル) エチルカルバメート

3-メチルイソキノリンの代わりにエチル2-イソキノリン-3-イルエチルカルバメート (説明114) を用い、それぞれ説明44および43の手順に従って調製した。

10

【0226】

説明116

tert-ブチル2- (5-アミノイソキノリン-3-イル) エチルカルバメート

エタノール中の水酸化カリウム (450 mg ; 8. 02ミリモル) の溶液にエチル2- (5-アミノイソキノリン-3-イル) エチルカルバメート (説明115 ; 1. 04 g、2. 6ミリモル) を添加し、生じる混合物を、HPLCが反応の完了を示すまで、還流下に加熱した (約5日)。その混合物を冷却し、Bond-elut SCXカートリッジに直接のせた。カートリッジをメタノールで洗浄した後、生成物をメタノール中の2Mアンモニアで溶出した。塩基性画分を蒸発させ、残渣をジクロロメタン (15 ml) に溶解した。重炭酸ジtert-ブチル (830 mg、3. 8ミリモル) を添加し、生じる混合物を室温で1時間攪拌した後、乾燥するまで蒸発させて表題の化合物 (1. 1 g、100%) を得た。

20

【0227】

説明117

イソキノリン-7-イルトリフルオロメタンスルホネート

7-ヒドロキシイソキノリン (1. 4 g、9. 6ミリモル) およびトリエチルアミン (1. 5 ml、10. 6ミリモル) を窒素雰囲気下、0℃でエーテル (50 ml) に添加した。無水トリフルオロメチルスルホン酸 (1. 8 ml、10. 6ミリモル) を滴下により添加した後、その混合物を室温に3時間温めた。層を分離し、下層をエーテル (2×100 ml) で抽出した。その後、合わせた有機物を乾燥 (Na₂SO₄) させ、蒸発させて表題の化合物を褐色油として得た (1. 04 g)。

30

【0228】

説明118

2- (トリフルオロメチル) ピリミジン-5-カルボン酸

メタノール (100 ml) 中のメチル2-トリフルオロメチルピリジン-5-カルボキシレート [WO-A-0066567を参照] (5 g、22. 7ミリモル) の溶液に水酸化リチウム (1. 09 g、45. 4ミリモル) の溶液を添加し、生じる混合物を室温で一晩攪拌した。蒸発によってメタノールを除去し、その残渣を水 (50 ml) でさらに希釈した。EtOAc (×3) で抽出した後、濃HClを添加することによって水相を酸性化した。沈殿をEtOAc (×3) で抽出し、合わせた有機層を飽和NaClで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、蒸発させて表題の化合物 (2. 0 g、46%) を得た。

40

【0229】

説明119

5- (ヒドロキシメチル) -2- (トリフルオロメチル) ピリミジン

無水テトラヒドロフラン (100 ml) 中の2- (トリフルオロメチル) ピリミジン-5-カルボン酸 (説明118 ; 2 g、10. 4ミリモル) の氷浴冷却溶液にボランテトラヒドロフラン錯体 [THF中の1. 0M溶液] (15. 6 ml、15. 6ミリモル) を滴下により添加し、添加が完了した後、その混合物を室温で90分間攪拌した。その反応を

50

、水（2 m l）、次いで飽和 K_2CO_3 を慎重に添加することによってクエンチした。有機層を分離し、水相を Et_2O で抽出した。その後、合わせた有機物を水、飽和 $NaCl$ で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させて濾過し、蒸発させて表題の化合物（580 m g、31 %）を得た。

【0230】

説明120

5-アジドメチル-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン

氷浴において冷却されている、無水ジクロロメタン（15 m l）中の5-(ヒドロキシメチル)-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン（説明119；580 m g、3.26ミリモル）およびトリエチルアミン（0.55 m l、3.91ミリモル）の溶液に塩化メタンスルホニル（0.28 m l、3.59ミリモル）を滴下により添加し、生じる混合物を室温で1時間攪拌した。その混合物を水および飽和 $NaCl$ で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過して蒸発させた。その残渣を無水 N,N -ジメチルホルムアミド（15 m l）に溶解してナトリウムアジド（233 m g、3.59ミリモル）を添加し、生じる混合物を室温で一晩攪拌した。その混合物を水（100 m l）に注ぎ入れ、 $EtOAc$ （3×15 m l）で抽出した。合わせた $EtOAc$ 層を水（2×50 m l）、飽和 $NaCl$ （25 m l）で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させて濾過し、蒸発させて表題の化合物（660 m g、100 %）を得た。

10

【0231】

説明121

5-(アミノメチル)-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン

無水 THF （10 m l）中の5-(アジドメチル)-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン（説明120；660 m g、3.26ミリモル）の溶液にトリフェニルホスフィン（1.71 g、6.52ミリモル）および水（0.059 m l、3.26ミリモル）を添加し、生じる混合物を室温で一晩攪拌した。その混合物を蒸発させ、残渣を、 DCM 中の5% $MeOH$ +0.5% NH_4OH で溶出するシリカでのカラムクロマトグラフィーによって精製し、表題の化合物（320 m g、55 %）を淡黄色固体として得た。

20

【0232】

説明122

4-(モルホリン-4-イルメチル)ベンゾニトリル

$MeCN$ （10 m l）中の臭化4-シアノベンジル（1.0 g、5.1ミリモル）の溶液にモルホリン（0.44 g、0.44 m l、5.1ミリモル）を添加し、その反応物を室温で1時間攪拌した。沈殿を濾別し、 CH_2Cl_2 および $NaOH$ （2 M）に分配した。有機層を分離し、 $MgSO_4$ で乾燥させ、乾燥させて所望のニトリル（0.70 g、68 %）を得た。

30

【0233】

説明123

4-(モルホリン-4-イルメチル)ベンジルアミン

0℃の、 THF （7 m l）中の4-(モルホリン-4-イルメチル)ベンゾニトリル（説明122、0.5 g、2.5ミリモル）の懸濁液に $LiAlH_4$ の溶液（ THF 中1.0 M、2.5 m l、2.5ミリモル）を滴下により添加した。その反応物を0℃で1時間攪拌した。追加の $LiAlH_4$ （ THF 中1.0 M、1.0 m l、1.0ミリモル）を添加し、反応物をさらに30分間攪拌した。水（0.13 m l）、次いで15% $NaOH$ 溶液（0.13 m l）を添加することによって反応を停止させ、1時間激しく攪拌した。その反応物をセライトを通して濾過し、蒸発させ、トルエンと共に2回共沸させた。このアミンを粗製のまま用いた。

40

【0234】

説明124

2-(2-モルホリン-4-イルエトキシ)-4-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル

50

DMF (4 ml) 中の 2-ニトロ-4-トリフルオロメチルベンゾニトリル (0.5 g、2.3 mmol) および 2-モルホリン-4-イル-エタノール (0.37 g、0.34 ml、2.8 mmol) の溶液に水 (1.5 ml) 中の KOH (0.23 g、4.1 mmol) の溶液を滴下により添加した。10 分後、反応物を氷水に注ぎ入れ、白色結晶性生成物を濾過により集め、水で洗浄して乾燥させた (0.5 g、72%)。

【0235】

説明 125

2-(2-モルホリン-4-イルエトキシ)-4-(トリフルオロメチル)ベンジルアミン

エタノール (30 ml) 中の 2-(2-モルホリン-4-イルエトキシ)-4-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル (説明 124、0.5 g、1.67 mmol) の溶液にアンモニア水溶液 (33% 水溶液、5 ml) および水中の 10% Pd/C 触媒のスラリーを添加した。その反応物を 43 psi で水素化した。45 分後、反応が完了した。触媒を濾別し、反応物を濃縮してトルエンと共に共沸させ、所望のアミン (0.49 g、96%) を得た。

10

【0236】

説明 126

イソキノリン-5-カルボニルアジド

イソキノリン-5-カルボン酸一水和物 (5.00 g、26.2 mmol) をジクロロメタン (200 ml) に懸濁させ、N,N-ジメチルホルムアミド (5 滴) を添加した。その後、塩化オキザリル (4.57 ml、52 mmol) を添加し、反応物を 7 時間攪拌した。次に、溶媒および過剰の塩化オキザリルを蒸発させ、残渣をジクロロメタン (200 ml) に取った。次いで、水 (50 ml) 中のナトリウムアジド (2.1 g、32.3 mmol) および臭化テトラ-n-ブチルアンモニウム (850 mg) の溶液を一度に添加し、その混合物を 20 分間攪拌した。層を分離し、水相をさらなるジクロロメタン (100 ml) で抽出した。合わせた有機相を蒸発させ、残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (溶離液 酢酸エチル-ジクロロメタン (1:4)) によって精製し、表題の化合物を黄色固体として得た (2.27 g、44%)。

20

【実施例 1】

【0237】

N-ベンジル-N-イソキノリン-5-イル尿素

5-アミノイソキノリンおよびベンジルイソシアネートから、説明 61 の手順に従って調製した。m/z (ES⁺) 278 (M+H)⁺。

【0238】

実施例 2 から 16 は説明 60 の手順に従って調製した。

【実施例 2】

【0239】

N-(1,1'-ビフェニル-4-イルメチル)-N'-イソキノリン-5-イル尿素
イソキノリン-5-カルボン酸 [WO 95/09843 を参照] および 4-フェニルベンジルアミンから調製した。m/z (ES⁺) 354 (M+H)⁺。

【実施例 3】

【0240】

N-(1,1'-ビフェニル-3-イルメチル)-N'-イソキノリン-5-イル尿素
イソキノリン-5-カルボン酸および 3-フェニルベンジルアミンから調製した。m/z (ES⁺) 354 (M+H)⁺。

【実施例 4】

【0241】

N-イソキノリン-5-イル-N'-(3-フェニルプロピル)尿素

イソキノリン-5-カルボン酸および 3-フェニルプロピルアミンから調製した。m/z (ES⁺) 306 (M+H)⁺。

50

【実施例 5】

【0242】

N-イソキノリン-5-イル-N'-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イルメチル)尿素

イソキノリン-5-カルボン酸および1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イルメチルアミン(説明20)から調製した。 m/z (ES^+) 332 ($M+H$)⁺。

【実施例 6】

【0243】

N-[2-(4-クロロフェニル)エチル]-N'-イソキノリン-5-イル尿素

イソキノリン-5-カルボン酸および2-(4-クロロフェニル)エチルアミンから調製した。 m/z (ES^+) 326 ($M+H$)⁺。 10

【実施例 7】

【0244】

N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-N'-イソキノリン-5-イル尿素

イソキノリン-5-カルボン酸および3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジルアミンから調製した。 m/z (ES^+) 414 ($M+H$)⁺。

【実施例 8】

【0245】

N-[3-(3, 4-ジメチルフェニル)プロピル]-N'-イソキノリン-5-イル尿素 20

イソキノリン-5-カルボン酸および3-(3, 4-ジメチルフェニル)-プロピルアミンから調製した。 m/z (ES^+) 334 ($M+H$)⁺。

【実施例 9】

【0246】

N-(4-tert-ブチルベンジル)-N'-イソキノリン-8-イル尿素

イソキノリン-8-カルボン酸および4-tert-ブチルベンジルアミンから調製した。 m/z (ES^+) 334 ($M+H$)⁺。

【実施例 10】

【0247】

N-(4-tert-ブチルベンジル)-N'-イソキノリン-5-イル尿素

イソキノリン-5-カルボン酸および4-tert-ブチルベンジルアミンから調製した。 m/z (ES^+) 334 ($M+H$)⁺。 30

【実施例 11】

【0248】

N-(4-tert-ブチルベンジル)-N'-キノリン-5-イル尿素

キノリン-5-カルボン酸[W0 95/09843を参照]および4-tert-ブチルベンジルアミンから調製した。 m/z (ES^+) 334 ($M+H$)⁺。

【実施例 12】

【0249】

N-(3-tert-ブチルベンジル)-N'-イソキノリン-6-イル尿素

イソキノリン-5-カルボン酸および3-tert-ブチルベンジルアミン(説明9)から調製した。 m/z (ES^+) 334 ($M+H$)⁺。 40

【実施例 13】

【0250】

N-[2-(4-tert-ブチルフェニル)エチル]-N'-イソキノリン-5-イル尿素

イソキノリン-5-カルボン酸および2-(4-tert-ブチルフェニル)エチルアミンから調製した。 m/z (ES^+) 348 ($M+H$)⁺。

【実施例 14】

【0251】

N-イソキノリン-5-イル-N'-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]尿素
イソキノリン-5-カルボン酸および4-トリフルオロメチルベンジルアミンから調製した。 m/z (ES^+) 346 ($M+H$)⁺。

【実施例15】

【0252】

N-イソキノリン-5-イル-N'-[3-(トリフルオロメチル)ベンジル]尿素
イソキノリン-5-カルボン酸および3-トリフルオロメチルベンジルアミンから調製した。 m/z (ES^+) 346 ($M+H$)⁺。

【実施例16】

【0253】

N-イソキノリン-5-イル-N'-{2-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル}尿素

イソキノリン-5-カルボン酸および2-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチルアミン(説明6)から調製した。 m/z (ES^+) 360 ($M+H$)⁺。

【実施例17】

【0254】

N-(2-オキシドイソキノリン-5-イル)-N'-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]尿素

クロロホルム(25ml)中のN-イソキノリン-5-イル-N'-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]尿素(実施例14; 100mg、0.29ミリモル)の懸濁液にオキソン(541mg、0.87ミリモル)、次いで湿潤アルミナ・グレードIII(1g)を添加し、生じる懸濁液を還流下に60分間加熱した。その混合物が熱い間に濾過してアルミナおよびオキソンを除去し、固体をさらなるクロロホルム、次いでメタノールで洗浄し、濾液を乾燥するまで蒸発させた。その残渣を、ジクロロメタン中の10% MeOH + 0.5% NH₄OHで溶出する調製用TLCによって精製し、生成物をジクロロメタン/イソヘキサンの混合物と共に磨砕し、濾過して乾燥させ、表題の化合物(11mg、10%)を白色固体として得た。 m/z (ES^+) 362 ($M+H$)⁺。

実施例18から51は説明60の手順に従って調製した。

【実施例18】

【0255】

N-イソキノリン-5-イル-N'-{2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル}尿素

イソキノリン-5-カルボン酸および2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]エチルアミンから調製した。 m/z (ES^+) 360 ($M+H$)⁺。

【実施例19】

【0256】

N-イソキノリン-5-イル-N'-{3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロピル}尿素

イソキノリン-5-カルボン酸および3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロピルアミン(説明22)から調製した。 m/z (ES^+) 374 ($M+H$)⁺。

【実施例20】

【0257】

N-イソキノリン-8-イル-N'-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]尿素
イソキノリン-8-カルボン酸および4-(トリフルオロメチル)ベンジルアミンから調製した。 m/z (ES^+) 346 ($M+H$)⁺。

【実施例21】

【0258】

N-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-N'-イソキノリン-5-イル尿素

10

20

30

40

50

イソキノリン-5-カルボン酸および3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)ベンジルアミンから調製した。 m/z (ES^+) 364 ($M+H$)⁺。

【実施例22】

【0259】

N-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-N'-イソキノリン-5-イル尿素

イソキノリン-5-カルボン酸および2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)ベンジルアミンから調製した。 m/z (ES^+) 364 ($M+H$)⁺。

【実施例23】

【0260】

N-イソキノリン-5-イル-N'-{3-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]プロピル}尿素

イソキノリン-5-カルボン酸および3-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]プロピルアミン(説明23)から調製した。 m/z (ES^+) 374 ($M+H$)⁺。

【実施例24】

【0261】

N-イソキノリン-5-イル-N'-[4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]尿素

イソキノリン-5-カルボン酸および4-(トリフルオロメトキシ)ベンジルアミンから調製した。 m/z (ES^+) 362 ($M+H$)⁺。

【実施例25】

【0262】

N-{[6-(4-フルオロフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}-N'-イソキノリン-5-イル尿素

イソキノリン-5-カルボン酸および[6-(4-フルオロフェニル)ピリジン-3-イル]メチルアミン(説明25)から調製した。 m/z (ES^+) 373 ($M+H$)⁺。

【実施例26】

【0263】

N-イソキノリン-8-イル-N'-{3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロピル}尿素

イソキノリン-8-カルボン酸および3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロピルアミン(説明22)から調製した。 m/z (ES^+) 374 ($M+H$)⁺。

【実施例27】

【0264】

N-キノリン-5-イル-N'-{3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロピル}尿素

キノリン-5-カルボン酸および3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロピルアミン(説明22)から調製した。 m/z (ES^+) 374 ($M+H$)⁺。

【実施例28】

【0265】

N-イソキノリン-8-イル-N'-{3-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]プロピル}尿素

イソキノリン-8-カルボン酸および3-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]プロピルアミン(説明23)から調製した。 m/z (ES^+) 374 ($M+H$)⁺。

【実施例29】

【0266】

N-キノリン-5-イル-N'-{3-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]プロピル}尿素

キノリン-5-カルボン酸および3-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]プロピルアミン(説明23)から調製した。 m/z (ES^+) 374 ($M+H$)⁺。

【実施例30】

10

20

30

40

50

【0267】

N-イソキノリン-8-イル-N'-[4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]尿素
イソキノリン-8-カルボン酸および4-(トリフルオロメトキシ)ベンジルアミンから調製した。 m/z (ES^+) 362 ($M+H$)⁺。

【実施例31】

【0268】

N-キノリン-5-イル-N'-[4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]尿素
キノリン-5-カルボン酸および4-(トリフルオロメトキシ)ベンジルアミンから調製した。 m/z (ES^+) 362 ($M+H$)⁺。

【実施例32】

【0269】

N-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イルメチル)-N'-イソキノリン-5-イル尿素
イソキノリン-5-カルボン酸および2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イルメチルアミンから調製した。 m/z (ES^+) 318 ($M+H$)⁺。

【実施例33】

【0270】

N-イソキノリン-5-イル-N'-(4-フェニルシクロヘキシル)尿素
イソキノリン-5-カルボン酸および4-フェニルシクロヘキシルアミンから調製した。 m/z (ES^+) 346 ($M+H$)⁺。

【実施例34】

【0271】

N-イソキノリン-5-イル-N'-(6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ[α][7]アヌレン-6-イルメチル)尿素
イソキノリン-5-カルボン酸および6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ[α][7]アヌレン-6-イルメチルアミン塩酸塩(説明26)から調製した。 m/z (ES^+) 346 ($M+H$)⁺。

【実施例35】

【0272】

N-イソキノリン-5-イル-N'-(6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ[α][7]アヌレン-7-イルメチル)尿素
イソキノリン-5-カルボン酸および6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ[α][7]アヌレン-7-イルメチルアミン塩酸塩(説明28)から調製した。 m/z (ES^+) 346 ($M+H$)⁺。

【実施例36】

【0273】

N-イソキノリン-5-イル-N'-{[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]メチル}尿素
イソキノリン-5-カルボン酸および2-アミノメチル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン(説明2)から調製した。 m/z (ES^+) 347 ($M+H$)⁺。

【実施例37】

【0274】

N-[(4-tert-ブチルピリジン-2-イル)メチル]-N'-イソキノリン-5-イル尿素
イソキノリン-5-カルボン酸および2-アミノメチル-4-tert-ブチルピリジン(説明5)から調製した。 m/z (ES^+) 335 ($M+H$)⁺。

【実施例38】

【0275】

N-[(6-tert-ブチルピリジン-3-イル)メチル]-N'-イソキノリン-5-イル尿素

10

20

30

40

50

イソキノリン-5-カルボン酸および3-アミノメチル-6-tert-ブチルピリジン(説明11)から調製した。 m/z (ES^+) 335 ($M+H$)⁺。

【実施例39】

【0276】

N-[(2-tert-ブチルピリジン-4-イル)メチル]-N'-イソキノリン-5-イル尿素

イソキノリン-5-カルボン酸および4-アミノメチル-2-tert-ブチルピリジン(説明13)から調製した。 m/z (ES^+) 335 ($M+H$)⁺。

【実施例40】

【0277】

N-[(6-tert-ブチルピリジン-2-イル)メチル]-N'-イソキノリン-5-イル尿素

イソキノリン-5-カルボン酸および2-アミノメチル-6-tert-ブチルピリジン(説明16)から調製した。 m/z (ES^+) 335 ($M+H$)⁺。

【実施例41】

【0278】

N-イソキノリン-5-イル-N'-{[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]メチル}尿素

イソキノリン-5-カルボン酸および3-アミノメチル-6-(トリフルオロメチル)ピリジンから調製した。 m/z (ES^+) 347 ($M+H$)⁺。

【実施例42】

【0279】

N-イソキノリン-5-イル-N'-{3-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]プロピル}尿素

イソキノリン-5-カルボン酸および3-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]プロピルアミン(説明18)から調製した。 m/z (ES^+) 375 ($M+H$)⁺。

【実施例43】

【0280】

N-イソキノリン-5-イル-N'-[3-(1H-ピラゾル-1-イル)ベンジル]尿素

イソキノリン-5-カルボン酸および3-(1H-ピラゾル-1-イル)ベンジルアミン塩酸塩(説明29)から調製した。 m/z (ES^+) 344 ($M+H$)⁺。

【実施例44】

【0281】

N-イソキノリン-5-イル-N'-[4-(1H-ピラゾル-1-イル)ベンジル]尿素

イソキノリン-5-カルボン酸および4-(1H-ピラゾル-1-イル)ベンジルアミン塩酸塩(説明30)から調製した。 m/z (ES^+) 344 ($M+H$)⁺。

【実施例45】

【0282】

N-イソキノリン-5-イル-N'-[(2-フェニル-1,3-チアゾル-5-イル)メチル]尿素

イソキノリン-5-カルボン酸および(2-フェニル-1,3-チアゾル-5-イル)メチルアミンから調製した。 m/z (ES^+) 361 ($M+H$)⁺。

【実施例46】

【0283】

N-イソキノリン-5-イル-N'-[(2-チエン-2-イル-1,3-チアゾル-4-イル)メチル]尿素

イソキノリン-5-カルボン酸および(2-チエン-2-イル-1,3-チアゾル-4

10

20

30

40

50

－イル) メチルアミンから調製した。 m/z (ES^+) 367 ($M+H$)⁺。

【実施例 47】

【0284】

N－イソキノリン－5－イル－N'－[(4－フェニル－1, 3－チアゾル－2－イル) メチル] 尿素

イソキノリン－5－カルボン酸および (4－フェニル－1, 3－チアゾル－2－イル) メチルアミンから調製した。 m/z (ES^+) 361 ($M+H$)⁺。

【実施例 48】

【0285】

N－イソキノリン－5－イル－N'－[(2－フェニル－1, 3－チアゾル－4－イル) メチル] 尿素

イソキノリン－5－カルボン酸および (2－フェニル－1, 3－チアゾル－4－イル) メチルアミンから調製した。 m/z (ES^+) 361 ($M+H$)⁺。

【実施例 49】

【0286】

N－イソキノリン－5－イル－N'－[2－(4－フェニル－1, 3－チアゾル－2－イル) エチル] 尿素

イソキノリン－5－カルボン酸および 2－(4－フェニル－1, 3－チアゾル－2－イル) エチルアミンから調製した。 m/z (ES^+) 375 ($M+H$)⁺。

【実施例 50】

【0287】

N－イソキノリン－5－イル－N'－[(5－フェニルイソキサゾル－3－イル) メチル] 尿素

イソキノリン－5－カルボン酸および (5－フェニルイソキサゾル－3－イル) メチルアミンから調製した。 m/z (ES^+) 345 ($M+H$)⁺。

【実施例 51】

【0288】

N－イソキノリン－5－イル－N'－[(3－フェニルイソキサゾル－5－イル) メチル] 尿素

イソキノリン－5－カルボン酸および (3－フェニルイソキサゾル－5－イル) メチルアミンから調製した。 m/z (ES^+) 345 ($M+H$)⁺。

【実施例 52】

【0289】

N－(8－フルオロイソキノリン－5－イル)－N'－[4－(トリフルオロメチル) ベンジル] 尿素

8－フルオロイソキノリン－5－アミン (説明 43) および [4－(トリフルオロメチル) ベンジル] イソシアネート (説明 58) から説明 61 の手順に従って調製した。 m/z (ES^+) 364 ($M+H$)⁺。

【実施例 53】

【0290】

N－イソキノリン－5－イル－N－メチル－N'－{4－(トリフルオロメチル) ベンジル} 尿素

水素化ナトリウム (油中 60% 分散液、7 mg、0.17 ミリモル) を THF (3 mL) 中の N－イソキノリン－5－イル－N'－[4－(トリフルオロメチル) ベンジル] 尿素 (実施例 14; 48 mg、0.14 ミリモル) の懸濁液に室温で添加し、泡立ちが収まるまで (20 分)、反応物を攪拌した。ヨウ化メチル (11 μ L、0.17 ミリモル) を添加し、その反応物を室温で 3 時間攪拌した。TLC 分析 (CH_2Cl_2 中の 10% MeOH) は唯一つの主要生成物を示した。その反応物を真空中で蒸発させ、調製用 TLC (CH_2Cl_2 中の 4% MeOH) によって生成物を単離して表題の化合物を得た。 m/z (ES^+) 360 ($M+H$)⁺。

10

20

30

40

50

【0291】

実施例54から60は説明60の手順に従って調製した。

【実施例54】

【0292】

N'-イソキノリン-5-イル-N-メチル-N-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]尿素

イソキノリン-5-カルボン酸およびN-メチル-N-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]アミン(説明31)から調製した。 m/z (ES^+) 190 ($M+H$)⁺。

【実施例55】

【0293】

N-イソキノリン-5-イル-N'-{1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル}尿素

イソキノリン-5-カルボン酸および1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチルアミン(説明32)から調製した。 m/z (ES^+) 360 ($M+H$)⁺。

【実施例56】

【0294】

N-(1,3-ジフェニルプロピル)-N'-イソキノリン-5-イル尿素

イソキノリン-5-カルボン酸および1,3-ジフェニルプロピルアミン(説明33)から調製した。 m/z (ES^+) 382 ($M+H$)⁺。

【実施例57】

【0295】

N-イソキノリン-5-イル-N'-[(3-フェニル-1,2,4-オキサジアゾル-5-イル)メチル]尿素

イソキノリン-5-カルボン酸および(3-フェニル-1,2,4-オキサジアゾル-5-イル)メチルアミン塩酸塩(説明34)から調製した。 m/z (ES^+) 346 ($M+H$)⁺。

【実施例58】

【0296】

N-[(2-ベンジル-1,3-チアゾル-4-イル)メチル]-N'-イソキノリン-5-イル尿素

イソキノリン-5-カルボン酸および2-ベンジル-1,3-チアゾル-4-イル)メチルアミン(説明35)から調製した。 m/z (ES^+) 375 ($M+H$)⁺。

【実施例59】

【0297】

N-イソキノリン-5-イル-N'-{ [1-(2-メチルフェニル)-1H-ピラゾル-4-イル]メチル }尿素

イソキノリン-5-カルボン酸および[1-(2-メチルフェニル)-1H-ピラゾル-4-イル]メチルアミン(説明36)から調製した。 m/z (ES^+) 358 ($M+H$)⁺。

【実施例60】

【0298】

N-(3-メトキシイソキノリン-8-イル)-N'-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]尿素

3-メトキシイソキノリン-8-カルボン酸(説明56)および4-(トリフルオロメチル)ベンジルアミンから調製した。 m/z (ES^+) 376 ($M+H$)⁺。

【実施例61】

【0299】

N-シンノリル-5-イル-N'-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]尿素

シンノリン-5-アミン(Sci Pharm. 1982, 50, 246)および[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]イソシアネート(説明58)から説明61の手順に

10

20

30

40

50

従って調製した。 m/z (ES^+) 347 ($M+H$)⁺。

【0300】

実施例62から64は説明60の手順に従って調製した。

【実施例62】

【0301】

N-(4-tert-ブチルベンジル)-N'-シンノリン-5-イル尿素

シンノリン-5-アミン (Sci Pharm. 1982, 50, 246) および (4-tert-ブチルベンジル) 酢酸から調製した。 m/z (ES^+) 335 ($M+H$)⁺。

【実施例63】

10

【0302】

N-(3-シクロヘキシルプロピル)-N'-イソキノリン-5-イル尿素

イソキノリン-5-カルボン酸および3-シクロヘキシルプロピルアミン塩酸塩 (説明37) から調製した。 m/z (ES^+) 312 ($M+H$)⁺。

【実施例64】

【0303】

N-イソキノリン-5-イル-N'-(6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ [α] [7] アヌレン-7-イル) 尿素

イソキノリン-5-アミンおよび6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ [α] [7] アヌレン-7-カルボン酸 (説明38) から調製した。 m/z (ES^+) 332 ($M+H$)⁺。

20

【実施例65】

【0304】

N-イソキノリン-5-イル-N'-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル] チオ尿素

窒素の下の、ジクロロメタン (13 ml) 中の1, 1'-チオカルボニルジ-2 (1H)-ピリドン (330 mg、1.4ミリモル) の溶液にジクロロメタン (10 ml) 中の4-(トリフルオロメチル)ベンジルアミン (200 μl、1.4ミリモル) の溶液を滴下により添加した。その溶液を室温で16時間攪拌した。5-アミノイソキノリン (245 mg、0.0017モル) をその反応混合物に添加し、次にそれを還流下に2日間加熱して蒸発させた。調製用TLC (溶離液 5%メタノール/95%ジクロロメタン) は5-アミノイソキノリンをも含む生成物バンドを示した。その混合生成物 (230 mg) をアセトニトリル (40 ml) に溶解し、無水テトラフルオロフタル酸 (700 mg、3.2ミリモル) を添加した。その反応物を室温で16時間攪拌した。酢酸エチル (60 ml) を反応混合物に添加し、次にそれを飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (3×20 ml) で洗浄した。有機抽出物を蒸発させ、その残渣を調製用TLC (溶離液 5%メタノール/95%ジクロロメタン系) によって精製して、表題の化合物を得た (77 mg、23%)。 m/z (ES^+) 362 ($M+1$)⁺。

30

【実施例66】

【0305】

N-イソキノリン-6-イル-N'-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル] 尿素

6-アミノイソキノリン (説明51) および [4-(トリフルオロメチル)ベンジル] イソシアネート (説明58) から説明61の手順に従って調製した。 m/z (ES^+) 346 ($M+H$)⁺。

【実施例67】

【0306】

N-イソキノリン-6-イル-N'-[4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル] 尿素

6-アミノイソキノリン (説明51) および [4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル] イソシアネート (説明59) から説明61の手順に従って調製した。 m/z (ES^+) 362 ($M+H$)⁺。

50

【実施例 68】

【0307】

N-(3-メチルイソキノリン-5-イル)-N'-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル] 尿素

3-メチルイソキノリン-5-アミン (説明 45) および [4-(トリフルオロメチル)ベンジル] イソシアネート (説明 58) から説明 61 の手順に従って調製した。m/z (ES⁺) 360 (M+H)⁺。

【実施例 69】

【0308】

N-(1-クロロイソキノリン-5-イル)-N'-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル] 尿素

1-クロロイソキノリン-5-アミン (説明 48) および [4-(トリフルオロメチル)ベンジル] イソシアネート (説明 58) から説明 61 の手順に従って調製した。m/z (ES⁺) 380、382 (M+H)⁺。

【実施例 70】

【0309】

N-[1-(ジメチルアミノ)イソキノリン-5-イル]-N'-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル] 尿素

N-(1-クロロイソキノリン-5-イル)-N'-(4-トリフルオロメチルベンジル) 尿素 (実施例 69; 60 mg) をエタノール (5 ml) に懸濁させた。エタノール性ジメチルアミン (33%、2 ml) を添加し、その混合物を密封管内において 16 時間、100℃に加熱したところ、その後 TLC は完全な反応を示した。その反応混合物を蒸発させ、残渣を調製用薄層クロマトグラフィー (5% メタノール-ジクロロメタン溶離液) によって精製して表題の化合物を得た (20 mg)。m/z (ES⁺) 389 (M+H)⁺。

【実施例 71】

【0310】

N-(3-メチルイソキノリン-5-イル)-N'-[4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル] 尿素

3-メチルイソキノリン-5-アミン (説明 45) および [4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル] イソシアネート (説明 59) から説明 61 の手順に従って調製した。m/z (ES⁺) 376 (M+H)⁺。

【実施例 72】

【0311】

N-(3-メチルイソキノリン-8-イル)-N'-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル] 尿素

ニトロ化副生物 3-メチル-8-ニトロイソキノリンが濃縮されている 3-メチル-5-ニトロイソキノリン (説明 44) の試料を説明 45 に従って還元し、アミンの混合物を [4-(トリフルオロメチル)ベンジル] イソシアネート (説明 58) と説明 61 の手順に従って反応させた。生成物の異性体分離で表題の化合物を得た。m/z (ES⁺) 360 (M+H)⁺。

【実施例 73】

【0312】

N-(3-クロロイソキノリン-5-イル)-N'-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル] 尿素

3-クロロイソキノリン-5-アミン (説明 50) および [4-(トリフルオロメチル)ベンジル] イソシアネート (説明 58) から説明 61 の手順に従って調製した。m/z (ES⁺) 380、382 (M+H)⁺。

【実施例 74】

【0313】

N-(3-メチルシンノリン-5-イル)-N'-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル] 尿素

3-メチルシンノリン-5-アミンおよび[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]イソシアネート(説明58)から説明61の手順に従って調製した。 m/z (ES^+) 361 ($M+H$)⁺。

【実施例75】

【0314】

N-シンノリン-5-イル-N'-[4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル] 尿素

シンノリン-5-アミン[Sci Pharm. 1982, 50, 246]および[4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]イソシアネート(説明59)から説明61の手順に従って調製した。 m/z (ES^+) 363 ($M+H$)⁺。

【実施例76】

【0315】

N-(1-ヒドロキシイソキノリン-5-イル)-N'-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル] 尿素

N-(1-クロロイソキノリン-5-イル)-N'-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル] 尿素(実施例69; 47 mg、0.12ミリモル)を3N HCl(水溶液5 ml)およびTHF(1 ml)の混合液に添加した。その混合物を90℃で20時間加熱した後、5N HCl(水溶液2 ml)を添加し、反応物を90℃でさらに20時間加熱した。室温に冷却した後、酢酸エチル(20 ml)を添加し、層を分離した(幾らかの固体が有機層に懸濁していた)。有機相を飽和NaHCO₃水溶液(20 ml)で洗浄した後、蒸発させた。その残渣を還流イソプロピルアルコール(5 ml)中で磨砕した後、室温に冷却した。白色固体を濾過によって集め、イソプロピルアルコール(2×1 ml)で洗浄して表題の化合物を得た(22 mg)。 m/z (ES^+) 362 ($M+H$)⁺。

【実施例77】

【0316】

N-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-N'-[3-(トリフルオロメチル)イソキノリン-5-イル] 尿素

3-(トリフルオロメチル)イソキノリン-5-アミン(説明64)および[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]イソシアネート(説明58)から説明61の手順に従って調製した。 m/z (ES^+) 414 ($M+H$)⁺。

【実施例78】

【0317】

N-(1-クロロ-3-エチルイソキノリン-5-イル)-N'-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル] 尿素

1-クロロ-3-エチルイソキノリン-5-アミン(説明66)および[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]イソシアネート(説明58)から説明61の手順に従って調製した。 m/z (ES^+) 408、410 ($M+H$)⁺。

【0318】

以下のキノリン-6-イル誘導体も類似の方法論によって調製した：

【実施例79】

【0319】

N-フェニル-N'-[キノリン-6-イル] 尿素

6-アミノキノリンおよびフェニルイソシアネートから調製した。 m/z (ES^+) 264 ($M+H$)⁺。

【実施例80】

【0320】

N-(2-ナフチル)-N'-[キノリン-6-イル] 尿素

6-アミノキノリンおよび2-ナフチルイソシアネートから調製した。 m/z (ES^+) 314 ($M+H$)⁺。

10

20

30

40

50

【実施例 8 1】

【0 3 2 1】

N- (4-ニトロフェニル) -N' - [キノリン-6-イル] 尿素
6-アミノキノリンおよび4-ニトロフェニルイソシアネートから調製した。m/z (ES⁺) 309 (M+H)⁺。

【実施例 8 2】

【0 3 2 2】

N- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] -N' - [キノリン-6-イル] 尿素
6-アミノキノリンおよび3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニルイソシアネートから調製した。m/z (ES⁺) 400 (M+H)⁺。 10

【実施例 8 3】

【0 3 2 3】

N- (4-フェノキシフェニル) -N' - [キノリン-6-イル] 尿素
6-アミノキノリンおよび4-フェノキシフェニルイソシアネートから調製した。m/z (ES⁺) 356 (M+H)⁺。

【実施例 8 4】

【0 3 2 4】

N- (4-アセチルフェニル) -N' - [キノリン-6-イル] 尿素
6-アミノキノリンおよび4-アセチルフェニルイソシアネートから調製した。m/z (ES⁺) 306 (M+H)⁺。 20

【実施例 8 5】

【0 3 2 5】

N-ベンジル-N' - [キノリン-6-イル] 尿素
6-アミノキノリンおよびベンジルイソシアネートから調製した。m/z (ES⁺) 278 (M+H)⁺。

【実施例 8 6】

【0 3 2 6】

N- [キノリン-6-イル] -N' - [4- (トリフルオロメトキシ) フェニル] 尿素
6-アミノキノリンおよび4- (トリフルオロメトキシ) フェニルイソシアネートから調製した。m/z (ES⁺) 348 (M+H)⁺。 30

【実施例 8 7】

【0 3 2 7】

N- (4-シアノフェニル) -N' - [キノリン-6-イル] 尿素
6-アミノキノリンおよび4-シアノフェニルイソシアネートから調製した。m/z (ES⁺) 289 (M+H)⁺。

【実施例 8 8】

【0 3 2 8】

N- (1, 1'-ビフェニル-4-イル) -N' - [キノリン-6-イル] 尿素
6-アミノキノリンおよび4-ビフェニルイソシアネートから調製した。m/z (ES⁺) 340 (M+H)⁺。 40

【実施例 8 9】

【0 3 2 9】

N- [4- (ジメチルアミノ) フェニル] -N' - [キノリン-6-イル] 尿素
6-アミノキノリンおよび4- (ジメチルアミノ) フェニルイソシアネートから調製した。m/z (ES⁺) 307 (M+H)⁺。

【実施例 9 0】

【0 3 3 0】

N- (1, 3-ベンゾジオキサソル-5-イル) -N' - [キノリン-6-イル] 尿素
6-アミノキノリンおよび3, 4- (メチレンジオキシ) フェニルイソシアネートから 50

調製した。m/z (ES⁺) 308 (M+H)⁺。

【実施例 9 1】

【0331】

N-シクロヘキシル-N'-[キノリン-6-イル]尿素

6-アミノキノリンおよびシクロヘキシルイソシアネートから調製した。m/z (ES⁺) 270 (M+H)⁺。

【実施例 9 2】

【0332】

N-[(+/-) -1-フェニルエチル] -N'-[キノリン-6-イル]尿素

6-アミノキノリンおよび (+/-) -1-フェニルエチルイソシアネートから調製した。m/z (ES⁺) 292 (M+H)⁺。

【0333】

本発明の上記例示化合物は以下のアッセイにおいて試験されており、一般に IC₅₀ < 1 μM、ほとんどの場合、< 200 nMを有している。

【0334】

生物学的方法論

イン・ビトロ活性の測定

組換えヒト VR1 受容体を安定に発現し、かつ側面が黒色の 384 ウェルプレートに平面培養されている CHO 細胞をアッセイバッファ (Hepes 緩衝生理食塩水) で 2 回洗浄した後、1 μM Fluo-3-AM と共に 60 分間、暗所でインキュベートした。配置に先立ち、カプサイシンおよび試験化合物を含むプレートと共に、Molecular Devices FLIPR において細胞をさらに 2 回洗浄して過剰の線量を除去した。FLIPR は自動薬理学的添加を同時に行い、Fluo-3 からの蛍光発光を記録した。全ての実験において、基本蛍光を記録した後に試験化合物を添加し、続いて最大応答の 80% を誘起する予め測定された濃度のカプサイシンを添加した。カプサイシンが誘起する細胞内 [Ca²⁺] の増加の阻害は、試験化合物の不在下でカプサイシンが添加された同じプレート上のウェルに対して表した。試験化合物のみの添加の後、カプサイシンの添加の前に生じる細胞内 [Ca²⁺] の増加は、存在するのであれば、内在性アゴニストまたは部分的アゴニスト活性の測定を可能にする。

20

30

【0335】

カプサイシン足引き戻しモデルにおけるイン・ビボ効力の測定

(Taniguchi ら, 1997, Br J Pharmacol. 122 (5) : 809-12 から適合された方法)

VR1 受容体のイン・ビボ機能的占有率を測定するため、化合物をオス Sprague Dawley ラットに経口投与し、典型的にはその 1 時間後にカプサイシン (エタノールに溶解した 2 μg) を足底内注射して、その直後に注射した足の引き戻しの回数を 5 分間記録した。統計解析は一元 ANOVA、次いで Dunnett 検定を用いて行う；カプサイシン/ビヒクル処置ラットとの比較での p 値 < 0.05 が有意とみなされる。

【0336】

炎症性の疼痛のモデルにおけるイン・ビボ効力の測定

(Hargreaves ら, 1988 Pain, 32 (1) : 77-88 から適合された方法)。

40

【0337】

ラット・カラゲナン誘導熱的痛覚過敏アッセイを用いて抗侵害受容活性を測定する。カラゲナン (ラムダーカラゲナン 生理食塩水中に作製された 1% 溶液を 0.1 ml) を一方の後肢に足底内注射することによって炎症性痛覚過敏を誘導する。化合物を典型的にはカラゲナンの 2 時間後に経口投与し、足引き戻し遅延を 1 時間後に決定する。後肢の足底表面への侵害性熱的刺激の適用に対する足引き戻しの遅延は Hargreaves 装置を用いて測定する。熱的痛覚過敏は生理食塩水/ビヒクル処置ラットとカラゲナン/ビヒクル処置ラットとの足引き戻し遅延における差と定義される。薬物処置ラットの足引き戻し

50

遅延をこの応答のパーセンテージとして表す。統計解析は一元 A N O V A、次いで D u n n e t t 検定を用いて行う；カラゲナン／ビヒクル処置ラットとの比較での p 値 < 0. 0 5 が有意とみなされる。

【実施例 9 3】

【0 3 3 8】

N－（1－メチルイソキノリン－5－イル）－N’－[4－（トリフルオロメチル）ベンジル] 尿素

1－メチルイソキノリン－5－アミン（説明 6 8）および [4－（トリフルオロメチル）ベンジル] イソシアネート（説明 5 8）から説明 6 1 の手順に従って調製した。m/z（E S⁺）3 6 0（M+H）⁺。

10

【実施例 9 4】

【0 3 3 9】

N－（1－メチルイソキノリン－5－イル）－N’－[4－（トリフルオロメトキシ）ベンジル] 尿素

1－メチルイソキノリン－5－アミン（説明 6 8）および [4－（トリフルオロメトキシ）ベンジル] イソシアネート（説明 5 9）から説明 6 1 の手順に従って調製した。m/z（E S⁺）3 7 6（M+H）⁺。

【実施例 9 5】

【0 3 4 0】

N－（6，8－ジフルオロ－3－メチルイソキノリン－5－イル）－N’－{4－（トリフルオロメチル）ベンジル} 尿素

20

6，8－ジフルオロ－3－メチルイソキノリン－5－アミン（説明 7 3）および [4－（トリフルオロメチル）ベンジル] イソシアネート（説明 5 8）から説明 6 1 に従って調製した。m/z（E S⁺）3 9 6（M+H）⁺。

【実施例 9 6】

【0 3 4 1】

N－[3－メチル－7－（トリフルオロメチル）イソキノリン－5－イル}－N’－{4－（トリフルオロメチル）ベンジル} 尿素

3－メチル－7－（トリフルオロメチル）イソキノリン－5－アミン（説明 7 4）および [4－（トリフルオロメチル）ベンジル] イソシアネート（説明 5 8）から説明 6 1 に従って調製した。m/z（E S⁺）4 2 8（M+H）⁺。

30

【実施例 9 7】

【0 3 4 2】

N－（8－フルオロ－3－メチルイソキノリン－5－イル）－N’－[4－（トリフルオロメチル）ベンジル] 尿素

8－フルオロ－3－メチルイソキノリン－5－アミン（説明 7 6）および [4－（トリフルオロメチル）ベンジル] イソシアネート（説明 5 8）から説明 6 1 に従って調製した。m/z（E S⁺）3 7 8（M+H）⁺。

【実施例 9 8】

【0 3 4 3】

N－（6－フルオロ－3－メチルイソキノリン－5－イル）－N’－[4－（トリフルオロメチル）ベンジル] 尿素

40

6－フルオロ－3－メチルイソキノリン－5－アミン（説明 7 9）および [4－（トリフルオロメチル）ベンジル] イソシアネート（説明 5 8）から説明 6 1 に従って調製した。m/z（E S⁺）3 7 8（M+H）⁺。

【実施例 9 9】

【0 3 4 4】

N－（6－フルオロ－3－メチルイソキノリン－5－イル）－N’－[4－（トリフルオロメトキシ）ベンジル] 尿素

6－フルオロ－3－メチルイソキノリン－5－アミン（説明 7 9）および [4－（トリ

50

フルオロメトキシ) ベンジル] イソシアネート (説明 59) から説明 61 に従って調製した。 m/z (ES^+) 394 ($M+H$)⁺。

【実施例 100】

【0345】

N-(3-メチルシンノリン-5-イル)-N'-[4-(トリフルオロメトキシ) ベンジル] 尿素

3-メチルシンノリン-5-アミンおよび [4-(トリフルオロメトキシ) ベンジル] イソシアネート (説明 59) から説明 61 の手順に従って調製した。 m/z (ES^+) 377 ($M+H$)⁺。

【実施例 101】

【0346】

N-(7-イソキノリン-5-イル)-N'-[4-(トリフルオロメチル) ベンジル] 尿素

7-メトキシイソキノリン-5-アミン (説明 82) および [4-(トリフルオロメチル) ベンジル] イソシアネート (説明 58) から説明 61 に従って調製した。 m/z (ES^+) 376 ($M+H$)⁺。

【実施例 102】

【0347】

N-(1, 3-ジメチルイソキノリン-5-イル)-N'-[4-(トリフルオロメチル) ベンジル] 尿素

1, 3-ジメチルイソキノリン-5-アミン (説明 83) および [4-(トリフルオロメチル) ベンジル] イソシアネート (説明 58) から説明 61 に従って調製した。 m/z (ES^+) 374 ($M+H$)⁺。

【実施例 103】

【0348】

N-(7-クロロ-3-メチルイソキノリン-5-イル)-N'-[4-(トリフルオロメチル) ベンジル] 尿素

7-クロロ-3-メチルイソキノリン-5-アミン (説明 86) および [4-(トリフルオロメチル) ベンジル] イソシアネート (説明 58) から説明 61 に従って調製した。 m/z (ES^+) 394 ($M+H$)⁺。

【実施例 104】

【0349】

N-(7-クロロイソキノリン-5-イル)-N'-[4-(トリフルオロメチル) ベンジル] 尿素

7-クロロイソキノリン-5-アミン (説明 87) および [4-(トリフルオロメチル) ベンジル] イソシアネート (説明 58) から説明 61 に従って調製した。 m/z (ES^+) 380 ($M+H$)⁺。

【実施例 105】

【0350】

N-(8-フルオロ-3-メトキシイソキノリン-5-イル)-N'-[4-(トリフルオロメチル) ベンジル] 尿素

8-フルオロ-3-メトキシイソキノリン-5-カルボン酸 (説明 88) および 4-(トリフルオロメチル) ベンジルアミンから説明 60 に従って調製した。 m/z (ES^+) 394 ($M+H$)⁺。

【実施例 106】

【0351】

N-(6-フルオロイソキノリン-5-イル)-N'-[4-(トリフルオロメチル) ベンジル] 尿素

6-フルオロイソキノリン-5-アミン (説明 89) および [4-(トリフルオロメチル) ベンジル] イソシアネート (説明 58) から説明 61 に従って調製した。 m/z (ES^+)

10

20

30

40

50

S^+) 364 (M+H)⁺。

【実施例107】

【0352】

N-(6-フルオロイソキノリン-5-イル)-N'-[4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]尿素

6-フルオロイソキノリン-5-アミン(説明89)および[4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]イソシアネート(説明59)から説明61に従って調製した。 m/z (ES^+) 394 (M+H)⁺。

【実施例108】

【0353】

N-(7-フルオロイソキノリン-5-イル)-N'-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]尿素

7-フルオロイソキノリン-5-アミン(説明90)および[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]イソシアネート(説明58)から説明61に従って調製した。 m/z (ES^+) 364 (M+H)⁺。

【実施例109】

【0354】

N-(4-メチルイソキノリン-5-イル)-N'-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]尿素

4-メチルイソキノリン-6-アミン(説明91)および[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]イソシアネート(説明58)から説明61に従って調製した。 m/z (ES^+) 360 (M+H)⁺。

【実施例110】

【0355】

N-[8-(トリフルオロメチル)イソキノリン-5-イル]-N'-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]尿素

CDCl₃ (10 ml)中の8-(トリフルオロメチル)イソキノリン-5-アミン(説明93; 150 mg、0.708ミリモル)の溶液に[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]イソシアネート(説明58) [DCM中の0.506 M溶液; 1.403 ml、0.71ミリモル)を添加し、生じる混合物を還流下に一晚加熱した。NMR解析は残留する8-(トリフルオロメチル)イソキノリン-5-アミンと比較して[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]イソシアネートの不足を示し、そこでさらなる[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]イソシアネート [DCM中の0.506 M溶液] (1.403 ml; 0.71ミリモル)を添加し、還流を2日間継続した。冷却した反応混合物を乾燥するまで蒸発させ、DCM中の1% MeOH + 0.5% NH₄OHで溶出するシリカでのカラムクロマトグラフィーによって精製した。NMRは生成物がビスアシル化尿素であることを示した。この物質をメタノール (5 ml)に溶解してK₂CO₃ (500 mg、3.6ミリモル)を添加し、その混合物を室温で2.5時間攪拌した。その混合物を濾過し、残渣をDCM中の10% MeOH + 0.5% NH₄OHで溶出する調製用TLCによって精製して、表題の化合物 (100 mg、34%)を白色固体として得た。 m/s (ES^+) 414 (M+H)⁺。

【実施例111】

【0356】

N-[6-(トリフルオロメチル)イソキノリン-5-イル]-N'-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]尿素

無水トルエン (5 ml)中の6-(トリフルオロメチル)イソキノリン-5-アミン(説明98; 100 mg、0.47ミリモル)の溶液に[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]イソシアネート(説明58) [DCM中の0.506 M溶液] (1.88 ml; 0.94ミリモル)を添加し、その混合物を還流下に一晚加熱した。さらなる[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]イソシアネート [DCM中の0.506 M溶液] (1.88

10

20

30

40

50

m l ; 0.94 ミリモル) を添加し、加熱を4日間継続した。トルエンを除去し、残渣をメタノール (10 m l) に溶解してスパーテル端一杯の炭酸カリウムを添加した。その後、混合物を還流下に15分間加熱した。その混合物を冷却して濾過し、濾液を蒸発させた。その残渣を質量指向性 H P L C によって精製し、表題の化合物 (8 m g、4 %) を白色固体として得た。m/z (E S⁺) 414 (M+S)⁺。

【実施例 112】

【0357】

N-[7-(トリフルオロメチル) イソキノリン-5-イル]-N'-[4-(トリフルオロメチル) ベンジル] 尿素

7-(トリフルオロメチル) イソキノリン-5-アミン (説明 99) および [4-(トリフルオロメチル) ベンジル] イソシアネート (説明 58) から説明 61 に従って調製した。m/z (E S⁺) 414 (M+H)⁺。

10

【実施例 113】

【0358】

N-[7-(トリフルオロメチル) イソキノリン-5-イル]-N'-[4-(トリフルオロメトキシ) ベンジル] 尿素

7-(トリフルオロメチル) イソキノリン-5-アミン (説明 99) および [4-(トリフルオロメトキシ) ベンジル] イソシアネート (説明 59) から説明 61 に従って調製した。m/z (E S⁺) 414 (M+H)⁺。

20

【実施例 114】

【0359】

N-(6-フルオロ-1-メチルイソキノリン-5-イル)-N'-[4-(トリフルオロメチル) ベンジル] 尿素

6-フルオロ-1-メチルイソキノリン-5-アミン (説明 103) および [4-(トリフルオロメチル) ベンジル] イソシアネート (説明 58) から説明 61 の手順に従って調製した。m/z (E S⁺) 378 (M+H)⁺。

【実施例 115】

【0360】

N-(1-シアノイソキノリン-5-イル)-N'-[4-(トリフルオロメチル) ベンジル] 尿素

D M F (5 m l) 中の N-(1-クロロイソキノリン-5-イル)-N'-[4-(トリフルオロメチル) ベンジル] 尿素 (実施例 69) (250 m g、0.7 ミリモル) の溶液にシアン化亜鉛 (43 m g、0.37 ミリモル) およびテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (76 m g、0.07 ミリモル) を添加した。その反応物を80℃、窒素雰囲気下で72時間加熱し、16時間後にさらなるテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (76 m g、0.07 ミリモル) を添加した。反応混合物を水でクエンチし、酢酸エチル (3×5 m l) で抽出し、MgSO₄ で乾燥させて蒸発させた。その残渣を、3%メタノール/97%DCMから5%MeOH/95%DCMに増加する溶離液系を用いるフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製した。少量の生成物のエタノール中での再結晶化で表題の化合物の純粋試料が得られた (50 m g、65.6%)。m/z (E S⁺) 371, 373 (M+H)⁺。

30

40

【実施例 116】

【0361】

N-[1-(メトキシカルボニル) イソキノリン-5-イル]-N'-[4-(トリフルオロメチル) ベンジル] 尿素

メチル 5-アミノイソキノリン-1-カルボキシレート (説明 106) および [4-(トリフルオロメチル) ベンジル] イソシアネート (説明 58) から説明 61 の手順に従って調製した。m/z (E S⁺) 404 (M+H)⁺。

【実施例 117】

【0362】

50

N- (1-カルボキシイソキノリン-5-イル) -N'- [4- (トリフルオロメチル) ベンジル] 尿素

N- [1- (メトキシカルボニル) イソキノリン-5-イル] -N'- [4- (トリフルオロメチル) ベンジル] 尿素 (実施例 116、55 mg、0.136 ミリモル) を THF (3 ml)、メタノール (1 ml) および水 (1 ml) の混合液に溶解した後、水酸化リチウム-水和物 (6 mg、0.14 ミリモル) を添加した。その反応物を全てのエステルが消費されるまで室温で攪拌し、次いで溶媒を蒸発させ、5% NaH₂PO₄ 水溶液 (pH 4、5 ml) を残渣に添加した。15 分間攪拌した後、濾過によって淡黄色固体を集め、水 (2 ml) で洗浄し、真空下で乾燥させて表題の化合物を得た (39 mg、73%)。m/z (ES⁺) 390 (M+H)⁺。

10

【実施例 118】

【0363】

N- (1-アミノイソキノリン-5-イル) -N'- [4- (トリフルオロメチル) ベンジル] 尿素

1, 4-ジオキサン (25 ml) 中の N- (1-カルボキシイソキノリン-5-イル) -N'- [4- (トリフルオロメチル) ベンジル] 尿素 (実施例 117、309 mg、0.794 ミリモル)、ジフェニルホスホリルアジド (210 μl、0.975 ミリモル) およびトリエチルアミン (210 μl、1.50 ミリモル) の混合物を 100 °C、窒素雰囲気下で 1.5 時間加熱した。その後、水 (0.25 ml) を添加し、反応混合物をさらに 1 時間加熱した。次に、その反応混合物を室温に冷却して濾過し、濾液を蒸発させた、その残渣を、Bond-Elut SCX イオン交換カートリッジを用い、まず非塩基性物質をメタノールで溶出し、次いで生成物を 2 M メタノール性アンモニアで溶出することで精製した。塩基性画分を蒸発させ、フラッシュカラムクロマトグラフィー (溶離液 5% MeOH-95% ジクロロメタンから 10% MeOH-90% ジクロロメタンに増加) によってさらに精製した。その後、生成物を第 2 SCX 精製に通し、表題の化合物を得た (77 mg、27%)。m/z (ES⁺) 361 (M+H)⁺。

20

【実施例 119】

【0364】

N- [1- (ヒドロキシメチル) イソキノリン-5-イル] -N'- [4- (トリフルオロメチル) ベンジル] 尿素

N- [1- (メトキシカルボニル) イソキノリン-5-イル] -N'- [4- (トリフルオロメチル) ベンジル] 尿素 (実施例 116、70 mg、0.174 ミリモル) を THF (5 ml) およびトルエン (5 ml) の混合液に懸濁させた。水素化ホウ素リチウム (50 mg、2.27 ミリモル) を添加し、反応混合物を 60 °C で 1 時間加熱した。その反応物を室温に冷却し、1 週間静置した。結晶性生成物を濾過によって集め、トルエン (2 ml) で洗浄した後、1:1 THF-ジクロロメタン (2 ml) と共に磨砕し、再度 THF (2 ml) と共に磨砕し、真空下で乾燥させて表題の化合物を得た (8 mg、12%)。m/z (ES⁺) 376 (M+H)⁺。

30

【実施例 120】

【0365】

N- [3- (メトキシカルボニル) イソキノリン-5-イル] -N'- [4- (トリフルオロメチル) ベンジル] 尿素

メチル 5-アミノイソキノリン-3-カルボキシレート (説明 107) および [4- (トリフルオロメチル) ベンジル] イソシアネート (説明 58) から説明 61 に従って調製した。m/z (ES⁺) 404 (M+H)⁺。

40

【実施例 121】

【0366】

N- (3-カルボキシイソキノリン-5-イル) -N'- [4- (トリフルオロメチル) ベンジル] 尿素

N- [3- (メトキシカルボニル) イソキノリン-5-イル] -N'- [4- (トリフ

50

ルオロメチル) ベンジル] 尿素 (実施例 120) から実施例 117 の手順に従って調製した。m/z (ES⁺) 390 (M+H)⁺。

【実施例 122】

【0367】

N-[3-(ジメチルアミノ) イソキノリン-5-イル]-N'-[4-(トリフルオロメチル) ベンジル] 尿素

3-(ジメチルアミノ) イソキノリン-5-アミン (説明 109) および [4-(トリフルオロメチル) ベンジル] イソシアネート (説明 58) から説明 61 の手順に従って調製した。m/z (ES⁺) 389 (M+H)⁺。

【実施例 123】

【0368】

N-[3-(2-アミノエチル) イソキノリン-5-イル]-N'-[4-(トリフルオロメチル) ベンジル] 尿素

重水素化クロロホルム (5 ml) 中の tert-ブチル 2-(5-アミノイソキノリン-3-イル) エチルカルバメート (説明 116; 200 mg、0.7 ミリモル) の溶液に [4-(トリフルオロメチル) ベンジル] イソシアネート (DCM 中の 0.506 M 溶液) (説明 58; 1.38 ml、0.7 ミリモル) を添加し、生じる混合物を還流下に一晚加熱した。その反応混合物を冷却し、沈殿を濾過によって除去し、DCM で洗浄して乾燥させた。その固体をメタノール (10 ml) に溶解し、塩化水素ガスを 5 分間その混合物に通した後、混合物を 1 時間静置した。その混合物を蒸発させ、SCX カートリッジを用いて精製した。適切な画分を蒸発させて表題の化合物 (25 mg、9%) を白色固体として得た。m/z (ES⁺) 389 (M+H)⁺。

【実施例 124】

【0369】

N-(8-メトキシイソキノリン-5-イル)-N'-[4-(トリフルオロメチル) ベンジル] 尿素

8-メトキシ-5-ニトロイソキノリン (J. Het. Chem. 37 (5), 1293) から説明 43 に従って調製された 8-メトキシイソキノリン-5-アミンから、それを直ちに説明 61 による [4-(トリフルオロメチル) ベンジル] イソシアネート (説明 58) との反応において用いることで調製した。m/z (ES⁺) 376 (M+H)⁺。

【実施例 125】

【0370】

N-イソキノリン-7-イル-N'-[4-(トリフルオロメチル) ベンジル] 尿素

テトラヒドロフラン (15 ml) 中のイソキノリン-7-イルトリフルオロメタンスルホネート (説明 117、1.04 g、3.75 ミリモル)、炭酸セシウム (1.6 g、4.88 ミリモル)、ベンゾフェノンイミン (747 mg、4.13 ミリモル)、BINAP (100 mg、0.16 ミリモル) および酢酸パラジウム (18 mg、0.08 ミリモル) の混合物を脱気 (N₂ × 3) した後、還流下に 18 時間加熱した。さらなる BINAP (100 mg、0.16 ミリモル) および酢酸パラジウム (18 mg、0.08 ミリモル) を添加し、その反応物をさらに 24 時間加熱した。その後、反応物を室温に冷却し、酢酸エチル (100 ml) および水 (100 ml) に分配した。水層をさらなる酢酸エチル (50 ml) で抽出し、合わせた有機層を蒸発させた。残渣をテトラヒドロフラン (40 ml) に取り、2 N 塩酸 (水溶液 10 ml) を添加した。2 時間後、THF を蒸発させ、3 N 塩酸 (水溶液 100 ml) を添加し、その混合物を酢酸エチル (2 × 75 ml) で洗浄した。その後、47% 水酸化ナトリウム水溶液を添加することによって水層を塩基性化し、ジクロロメタン (3 × 50 ml) で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ (Na₂SO₄)、蒸発させて粗製イソキノリン-7-アミン (198 mg) を得、それを説明 61 に従って [4-(トリフルオロメチル) ベンジル] イソシアネート (説明 58) と直接反応させて表題の化合物を得た (100 mg、8%)。m/z (ES⁺) 346 (M+H)⁺。

10

20

30

40

50

【実施例 1 2 6】

【0 3 7 1】

N-N'-ジイソキノリン-5-イル尿素

イソキノリン-5-カルボン酸およびイソキノリン-5-アミンから説明 6 0 に従って調製した。m/z (ES⁺) 315 (M+H)⁺。

【実施例 1 2 7】

【0 3 7 2】

N-イソキノリン-5-イル-N'-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]尿素

イソキノリン-5-アミンおよび4-(トリフルオロメチル)フェニルイソシアネートから説明 6 1 に従って調製した。m/z (ES⁺) 332 (M+H)⁺。

10

【実施例 1 2 8】

【0 3 7 3】

N-イソキノリン-5-イル-N'-{[2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル]メチル}尿素

イソキノリン-5-カルボン酸および5-(アミノメチル)-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン(説明 1 2 1)から説明 6 0 の手順に従って調製した。m/z (ES⁺) 348 (M+H)⁺。

【実施例 1 2 9】

【0 3 7 4】

エチル3-{[(イソキノリン-5-イルアミノ)カルボニル]アミノ}-2-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]プロパノエート

20

2N塩酸(1ml)を含有するエタノール(20ml)中のエチル2-シアノ-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロプ-2-エノエート(135mg, 0.5ミリモル)、水酸化パラジウム(20wt%Pd(炭素に対する乾燥ベース)、20mg)をParr装置に35psi水素圧で配置し、1.5時間振盪した。その反応混合物を濾過し、蒸発させて対応するアミンを得、それをTHF(5ml)に取った。別のフラスコにおいて、0℃の、THF(5ml)中のイソキノリン-5-アミン(72mg, 0.5ミリモル)をトリホスゲン(48mg, 0.166ミリモル)、次いでトリエチルアミン(140μL)で処理した。30分後、アミン溶液を添加し、その反応混合物を室温で一晩攪拌した。その後、反応混合物を濾過して蒸発させた。ジクロロメタン中の2.5%メタノールを用いるカラムクロマトグラフィーによる精製で、所望の生成物を得た(49mg)、m/z (ES⁺) 446 (M+H)⁺。

30

【実施例 1 3 0】

【0 3 7 5】

3-{[(イソキノリン-5-イルアミノ)カルボニル]アミノ}-2-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]プロパン酸

THF水溶液(1:1、2ml)中のエチル3-{[(イソキノリン-5-イルアミノ)カルボニル]アミノ}-2-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]プロパノエート(実施例 1 2 9、23mg, 0.05ミリモル)を水酸化リチウム(5mg, 0.1ミリモル)で処理し、室温で20時間攪拌した。その混合物を蒸発させた後、7%クエン酸水溶液およびジクロロメタン(2:1、6ml)に分配した。沈殿が形成され、それを濾過によって集め、トルエンを添加することによって共沸的に乾燥させ、蒸発させて所望の化合物を得た(8.4mg)、m/z (ES⁺) 418 (M+H)⁺。

40

【実施例 1 3 1】

【0 3 7 6】

N-イソキノリン-5-イル-N'-[4-(モルホリン-4-イルメチル)ベンジル]尿素

トルエン(5ml)中のイソキノリン-5-カルボニルアジド(説明 1 2 6、50mg、0.25ミリモル)の溶液を75℃で1時間加熱した。その反応物を50℃に冷却し、4-(モルホリン-4-イルメチル)ベンジルアミン(説明 1 2 3、0.31ミリモル)

50

を CH_2Cl_2 (1 ml) 中の溶液として添加した。沈殿した生成物を濾過によって集め、ヘキサンで洗浄した後、質量指向性 HPLC を用いてさらに精製して表題の化合物を得た (2.5 mg、3%)。m/z (ES⁺) 376 (M+H)⁺。

【実施例 132】

【0377】

N-イソキノリン-5-イル-N'-[2-(2-モルホリン-4-イルエトキシ)-4-(トリフルオロメチル)ベンジル]尿素

トルエン (4 mL) 中のイソキノリン-5-カルボニルアジド (説明 126、43 mg、0.22 ミリモル) の溶液を 80 °C で 50 分間加熱した。その反応物を 50 °C に冷却し、2-(2-モルホリン-4-イルエトキシ)-4-(トリフルオロメチル)ベンジルアミン (説明 125、66 mg、0.22 ミリモル) をトルエン (1 ml) 中の溶液として添加した。沈殿した生成物を濾過によって集め、ジクロロメタンで洗浄して表題の化合物を得た (83 mg、80%)。m/z (ES⁺) 475 (M+H)⁺。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT						International Application No. PCT/GB 03/01302
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER						
IPC 7	C07D215/38	C07D215/40	C07D217/22	C07D217/24	C07D217/26	
	C07D237/28	C07D401/12	C07D401/14	C07D521/00	A61K31/4709	
	A61K31/472	A61K31/4725	A61K31/502	A61K31/506	A61P29/00	
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC						
B. FIELDS SEARCHED						
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 C07D A61K						
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched						
Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used) WPI Data, CHEM ABS Data						
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT						
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages					Relevant to claim No.
X	DATABASE CHEMCATS 'Online! chemical abstracts service, columbus, ohio, us; XP002244788 order number T0507-0244 & "Enamine Product Listing" 15 November 2001 (2001-11-15), ENAMINE, KIEV 042, 01042, UKRAINE					1,3-6
X,P	DATABASE CHEMCATS 'Online! chemical abstracts service, columbus, ohio, us; XP002244789 order number M-161217 & "Scientific Exchange Product List" 1 January 2003 (2003-01-01), SCIENTIFIC EXCHANGE, INC., CENTER OSSISPEE, NH, 03814, USA					1,3-6
-/-						
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.						
* Special categories of cited documents : 'A' document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance 'E' earlier document but published on or after the international filing date 'L' document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) 'O' document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means 'P' document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed 'T' later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention 'X' document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone 'Y' document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art 'A' document member of the same patent family						
Date of the actual completion of the international search 18 June 2003				Date of mailing of the international search report 07/07/2003		
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentkan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016				Authorized officer Hanisch, I		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 International Application No
 PCT/GB 03/01302

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	AGARWAL S K ET AL: "Antiparasitic agents: Part XV - Synthesis of 2-substituted 1(3)H-imidazo[4,5-f]isoquinolines as anthelmintic agents" INDIAN JOURNAL OF CHEMISTRY, JODHPUR, IN, vol. 31B, March 1992 (1992-03), pages 177-182, XP009012271 Scheme 1, compounds 7 and 8 page 179, column 2	1,3-6
X	US 5 508 288 A (FORBES IAN T ET AL) 16 April 1996 (1996-04-16) claims 1,7; example 15	1-4,6-8
X	US 4 045 439 A (PRESTON JOHN ET AL) 30 August 1977 (1977-08-30) examples 17,24	1-3,6
X	HONMA TERUKI ET AL: "Structure-Based Generation of a New Class of Potent Cdk4 Inhibitors: New de Novo Design Strategy and Library Design" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, US, vol. 44, 2001, pages 4615-4627, XP002220243 ISSN: 0022-2623 page 4624, column 1, line 15 - line 23; figure 3; examples 4,14B; table 2	1-3,5,6
X	DE 11 57 626 B (FARBWERKE HOECHST AG) 21 November 1963 (1963-11-21) examples 1-10	1,3,5,6
X	DE 583 207 C (I G FARBEINDUSTRIE AKT GES) 30 August 1933 (1933-08-30) examples 1,2,5-7,9	1-4,6,8
X	WO 93 24458 A (PFIZER ;HAMANAKA ERNEST S (US)) 9 December 1993 (1993-12-09) cited in the application claims 1-5,7,9; examples 77,79,82,87	1-3,5-8
X	PORADOWSKA H ET AL: "Phenylquinoline derivatives of urea " ROCZNIKI CHEMII ANNALES SOCIETATIS CHIMICAE POLONORUM, XX, XX, vol. 49, 1975, pages 1577-1580, XP009012273 ISSN: 0035-7677 examples 2-8; table 1	1-3,5,6
	-/--	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/GB 03/01302

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	PORADOWSKA H ET AL: "Phenylquinoline derivatives of thiourea" POLISH JOURNAL OF CHEMISTRY, POLISH CHEMICAL SOCIETY, XX, vol. 53, 1979, pages 1895-1900, XP009012274 examples 2-8; table 1	1,3,5,6
X	MUSSER J H ET AL: "Synthesis and Antilipolytic Activities of Quinoly Carbanilates and Related Analogues" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, US, vol. 30, no. 1, 1987, pages 62-67, XP002244786 ISSN: 0022-2623 page 66, column 1; figure 1; example 13; table 1	1
X	JOSHI K C ET AL: "Chemical Constituents of Clerodendron infortunatum Linn. and Ficus racemosa Linn." JOURNAL OF THE INDIAN CHEMICAL SOCIETY, THE INDIAN CHEMICAL SOCIETY, CALCUTTA, IN, vol. 54, 1977, pages 1104-1105, XP009012272 ISSN: 0019-4522 examples 1-50	1,3,5,6
X	WO 94 14801 A (SMITHKLINE BEECHAM PLC ;FORBES IAN THOMSON (GB); MARTIN ROGER THOM) 7 July 1994 (1994-07-07) claims 1-4,7,8; examples 8,11,12	1,3,5-8
X	WO 00 26203 A (ISACCHI ANTONELLA ;TRAQUANDI GABRIELLA (IT); VILLA MANUELA (IT); V) 11 May 2000 (2000-05-11) claims 1,6,13,16; example 189	1-3,5-8
X	DE 25 02 588 A (TROPONWERKE DINKLAGE & CO) 29 July 1976 (1976-07-29) page 25; claims 1,3; examples 39-42	1-3,5-10
Y	WO 02 08221 A (BAKTHAVATCHALAM RAJAGOPAL ;DESIMONE ROBERT W (US); NEUROGEN CORP ()) 31 January 2002 (2002-01-31) cited in the application page 4, line 12 - line 18; claims 1,187,188,194-196	1-10
	-/--	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/GB 03/01302

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	<p>SONDHI S M ET AL: "SYNTHESIS AND ANTICANCER, ANTIINFLAMMATORY, AND ANALGESIC ACTIVITY EVALUATION OF SOME SULFA DRUG AND ACRIDINE DERIVATIVES" MONATSHFTE FUR CHEMIE, SPRINGER VERLAG. WIEN, AT, vol. 131, no. 5, 2000, pages 511-520, XP001088543 ISSN: 0026-9247 page 517, paragraph 4 -page 518, paragraph 3; example 7</p>	1-10
Y	<p>LEE ET AL: "N-(3-Acyloxy-2-Benzylpropyl)-N'-Dihydroxy tetrahydrobenzazepine and Tetrahydroisoquinoline Thiourea Analogues as Vanilloid Receptor Ligands" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY, OXFORD, GB, vol. 9, 2001, pages 1713-1720, XP002244787 ISSN: 0960-894X cited in the application page 1714, column 1, paragraph 3 -column 2, paragraph 2 page 1717, column 1, paragraph 3 -column 2, paragraph 1; figure 2; examples 18,27,28</p>	1-10
P,Y	<p>WO 03 014064 A (BAYER AG ;FREITAG JOACHIM (DE); MEIER HEINRICH (DE); LOWINGER TIMO) 20 February 2003 (2003-02-20) page 10, line 11 - line 19; claims 1,14,16,17; tables 1,3-6,8</p>	1-10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/GB 03/01302**Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)**

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: —
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210
2. ☒ Claims Nos.: 1-3(part), 5-10(part)
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box I.1

Although claim 10 is directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compounds.

Continuation of Box I.1

Rule 39.1(iv) PCT - Method for treatment of the human or animal body by therapy

Continuation of Box I.2

Claims Nos.: 1-3(part),5-10(part)

Present claims 1-3, 5-10 (in part) relate to an extremely large number of possible compounds. Support within the meaning of Article 6 PCT and/or disclosure within the meaning of Article 5 PCT is to be found, however, for only a very small proportion of the compounds claimed. In the present case, the claims so lack support, and the application so lacks disclosure, that a meaningful search over the whole of the claimed scope is impossible. Consequently, the search has been carried out for those parts of the claims which appear to be supported and disclosed, namely those parts relating to the compounds in which the fused "A=B-D=E"-heterocycle of formula (I) is either quinoline, isoquinoline or cinnoline, thereby including all of the given examples.

It is noted that claim 1 of the application refers to prodrugs. "Prodrugs" is a functional definition which attempts to define a chemical compound in terms of a result to be achieved. This is not allowable (Article 6 PCT). "Prodrugs" is a functional definition without a specific technical guidance for the selection of the suitable derivatives in the description and without proven general knowledge to show which derivatives are suitable prodrugs. The term could be seen as a mere invitation to the skilled person to perform a research program in order to find the suitable variants, a situation, which imposes an undue burden on the skilled person (insufficient disclosure in the sense of Article 5 PCT) even when simple in vivo or in vitro tests are available to determine whether or not a particular compound is covered by the claims. Claim 1 has therefore been searched incompletely, omitting the term "prodrug".

The applicant's attention is drawn to the fact that claims, or parts of claims, relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PCT/GB 03/01302

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5508288	A	16-04-1996	AU 3641193 A EP 0630373 A1 WO 9318028 A1 JP 7504429 T MX 9301336 A1 ZA 9301713 A	05-10-1993 28-12-1994 16-09-1993 18-05-1995 01-10-1993 22-09-1994
US 4045439	A	30-08-1977	GB 1472766 A AU 8610175 A BE 835165 A1 DD 123339 A5 DE 2550179 A1 DK 500775 A FI 753113 A FR 2290209 A1 IN 141110 A1 JP 51070778 A NL 7512958 A NO 753718 A SE 7512447 A SE 7807225 A US 4085103 A ZA 7506710 A	04-05-1977 05-05-1977 30-04-1976 12-12-1976 13-05-1976 08-05-1976 08-05-1976 04-06-1976 22-01-1977 18-06-1976 11-05-1976 10-05-1976 10-05-1976 26-06-1978 18-04-1978 27-10-1976
DE 1157626	B		NONE	
DE 583207	C	30-08-1933	NL 34898 C US 2042023 A	26-05-1936
WO 9324458	A	09-12-1993	AU 4028393 A BG 99188 A BR 9306421 A CA 2134359 A1 CN 1080919 A EP 0642498 A1 FI 932423 A HR 930931 A1 HU 64303 A2 JP 7503737 T MX 9303100 A1 NO 944530 A OA 10114 A PL 299082 A1 SK 142694 A3 WO 9324458 A1 US 6001860 A	30-12-1993 28-07-1995 15-09-1998 09-12-1993 19-01-1994 15-03-1995 29-11-1993 30-06-1997 28-12-1993 20-04-1995 30-06-1994 25-11-1994 18-12-1996 05-04-1994 07-06-1995 09-12-1993 14-12-1999
WO 9414801	A	07-07-1994	WO 9414801 A1	07-07-1994
WO 0026203	A	11-05-2000	AU 1044700 A BR 9914868 A CA 2347060 A1 CN 1325390 T CZ 20011413 A3 WO 0026203 A1 EP 1124811 A1 HU 0104167 A2 JP 2002528538 T	22-05-2000 03-07-2001 11-05-2000 05-12-2001 12-09-2001 11-05-2000 22-08-2001 28-03-2002 03-09-2002

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
 information on patent family members

 International Application No
 PCT/GB 03/01302

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0026203	A	NO 20012058 A PL 347506 A1 SK 4752001 A3	28-06-2001 08-04-2002 05-02-2002
DE 2502588	A 29-07-1976	DE 2502588 A1	29-07-1976
WO 0208221	A 31-01-2002	AU 8066701 A EP 1301484 A2 WO 0208221 A2 US 2002132853 A1	05-02-2002 16-04-2003 31-01-2002 19-09-2002
WO 03014064	A 20-02-2003	JP 2003055209 A WO 03014064 A1	26-02-2003 20-02-2003

フロントページの続き

(51)Int.Cl.⁷

F I

テーマコード (参考)

A 6 1 K	31/502	A 6 1 K	31/502
A 6 1 K	31/506	A 6 1 K	31/506
A 6 1 K	31/5377	A 6 1 K	31/5377
A 6 1 P	1/04	A 6 1 P	1/04
A 6 1 P	11/00	A 6 1 P	11/00
A 6 1 P	11/06	A 6 1 P	11/06
A 6 1 P	13/10	A 6 1 P	13/10
A 6 1 P	19/02	A 6 1 P	19/02
A 6 1 P	19/06	A 6 1 P	19/06
A 6 1 P	25/02	A 6 1 P	25/02
A 6 1 P	25/04	A 6 1 P	25/04
A 6 1 P	25/06	A 6 1 P	25/06
A 6 1 P	29/00	A 6 1 P	29/00
A 6 1 P	37/02	A 6 1 P	29/00 1 O 1
C O 7 D	217/02	A 6 1 P	37/02
C O 7 D	217/08	C O 7 D	217/02 C S P
C O 7 D	217/14	C O 7 D	217/08
C O 7 D	217/16	C O 7 D	217/14
C O 7 D	217/22	C O 7 D	217/16
C O 7 D	217/24	C O 7 D	217/22
C O 7 D	217/26	C O 7 D	217/24
C O 7 D	237/28	C O 7 D	217/26
C O 7 D	401/12	C O 7 D	237/28
C O 7 D	405/12	C O 7 D	401/12
C O 7 D	413/12	C O 7 D	405/12
C O 7 D	417/12	C O 7 D	413/12
C O 7 D	417/14	C O 7 D	417/12
		C O 7 D	417/14

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT, BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HU,IE,IT,LU,MC,NL,PT,RO,SE,SI,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA, GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ, EC,EE,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,M X,MZ,NI,NO,NZ,OM,PH,PL,PT,RO,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(74)代理人 100124855

弁理士 坪倉 道明

(72)発明者 ブラウン, レベツカ・エリザベス

イギリス国、エセツクス・シー・エム・20・2・キュー・アール、ハーロウ、イーストウイツク
・ロード、ターリングス・パーク

(72)発明者 ドーテイ, ビクトリア・アレキサンドラ

イギリス国、エセツクス・シー・エム・20・2・キュー・アール、ハーロウ、イーストウイツク
・ロード、ターリングス・パーク

(72)発明者 ホリングワース, グレゴリイ・ジヨン

イギリス国、エセツクス・シー・エム・20・2・キュー・アール、ハーロウ、イーストウイツク
・ロード、ターリングス・パーク

(72)発明者 ジョーンズ, エイ・ブライアン

イギリス国、エセツクス・シー・エム・20・2・キュー・アール、ハーロウ、イーストウイック
・ロード、ターリングス・パーク

(72)発明者 リンドン, マシユー・ジヨン

イギリス国、エセツクス・シー・エム・20・2・キュー・アール、ハーロウ、イーストウイック
・ロード、ターリングス・パーク

(72)発明者 モイーズ, クリストファー・リチャード

イギリス国、エセツクス・シー・エム・20・2・キュー・アール、ハーロウ、イーストウイック
・ロード、ターリングス・パーク

(72)発明者 ロジャーズ, ローレン

イギリス国、エセツクス・シー・エム・20・2・キュー・アール、ハーロウ、イーストウイック
・ロード、ターリングス・パーク

F ターム(参考) 4C031 JA03

4C034	AA10	AG10	AH01	AL03	AL08	AM01	AN01	AN10		
4C063	AA01	AA03	BB01	BB09	CC15	CC22	CC29	CC51	CC58	CC62
	CC81	CC92	DD12	DD15	DD62	EE01				
4C086	AA01	AA02	AA03	BC28	BC30	BC36	BC41	BC42	BC67	BC71
	BC73	BC82	GA02	GA03	GA07	GA08	MA01	NA14	ZA08	ZA20
	ZA59	ZA66	ZA67	ZA81	ZA94	ZA96	ZB07	ZB11	ZB15	ZC31